

# **Herzschlaglängenfolgen während Taktatmung als Marker der kardiorespiratorischen Innervation**

Kai Ulf Markus



# **Herzschlaglängenfolgen während Taktatmung als Marker der kardiorespiratorischen Innervation**

Von der Medizinischen Fakultät  
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen  
zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin  
genehmigte Dissertation

vorgelegt von  
Kai Ulf Markus  
aus  
Aachen

Berichter: Herr Privatdozent  
Dr. med. Gerd Christoph Stellbrink

Herr Universitätsprofessor  
Dr. med. Rüdiger Autschbach

Tag der mündlichen Prüfung: 4. September 2003

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.



# **Herzschlaglängenfolgen während Taktatmung als Marker der kardiorespiratorischen Innervation**

**Kai Ulf Markus**

## **Kurzfassung**

Standardmethode zur Erfassung des sympathischen und parasympathischen Tonus ist die Analyse von Zeit- und Frequenzbereichsmaßen im 24-h Holter-EKG. Die Werte der Leistungsspektren im Holter-EKG zeigen sehr große Standardabweichungen bis zu 100% des Mittelwertes in Kontrollpopulationen. Dies vermindert die Reliabilität und den Vorhesagewert dieser Methode.

Kreisabbildungen stellen eine neue Methode zur Beschreibung der auf Phasendynamik basierenden respiratorischen Sinusarrhythmie dar. Dabei können Unterschiede in den Kreisabbildungen durch Berechnung des Kullbackinformationsabstandes (ein in der Informationstheorie benutztes Informationsmaß) quantifiziert werden. Je größer der Kullbackinformationsabstand, desto mehr unterscheiden sich die Kreisabbildungen voneinander. Es wurde die Annahme einer verminderten autonomen Innervation nach AV-Knotenmodulation (AVNM) mit entsprechenden Veränderungen des Kullbackinformationsabstandes und der Frequenzbänder des Holter-EKG getroffen.

18 junge ( $25 \pm 4$  Jahre 10m, 8f) und 14 ältere ( $58 \pm 10$ , 7m, 7f) gesunde Probanden unterzogen sich einem Holter-EKG und einem Taktatmungsprotokoll. 16 Patienten ( $47 \pm 19$ , 4m, 12f) unterzogen sich einem Holter-EKG und dem selben Taktatmungsprotokoll vor und nach AVNM.

Im Holter-EKG, wurde das Ultra-langsame (ULF), das sehr langsame (VLF), das langsame (LF), das schnelle Frequenzband (HF), sowie das Verhältnis HF/LF untersucht. Die Kreisabbildungen und die Unterschiede der kardialen Phasendynamik wurden mit Hilfe des Kullbackinformationsabstandes analysiert. In der Kontrollgruppe zeigten sich dabei altersabhängig signifikante Verminderungen der Leistungen der Frequenzbänder, in der Patientengruppe waren diese Verminderungen kurz nach AVNM nachzuweisen, innerhalb von 3 Monaten normalisierten sich die Werte. Die intraindividuellen Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe und Patientengruppe unterschieden sich nicht voneinander.

Bei den älteren Probanden zeigte sich im Vergleich zu den jungen Probanden eine Verminderung der autonomen Innervation. Durch die AVNM wurden Frequenzbereichsmaße des Holter-EKG temporär vermindert, während sich die Kreisabbildungen vor und nach AVNM nicht voneinander unterschieden. Die bei Taktatmung aufgenommenen Kreisabbildungen können zwischen Veränderungen des autonomen Tonus und vorübergehender Modulation des Gleichgewichtes zwischen Sympathikus und Parasympathikus unterscheiden. Die konventionelle Analyse der Frequenzbereichsmaße ist aufgrund der hohen Standardabweichungen der Erfassung der Kreisabbildungen und ihrer vergleichenden Quantifizierung durch die Berechnung des Kullbackinformationsabstandes unterlegen.



# **Sequences of Heartbeat Intervals during paced Breathing as a new Marker of cardiorespiratory Innervation**

**Kai Ulf Markus**

## **Abstract**

Time and frequency domain analysis of 24h-holter-monitoring are standard methods to assess cardiac sympathetic and parasympathetic activity in man. Power-spectral values of 24h-holter-monitoring show a large standard deviation up to 100% of the mean values in control groups, which reduces reliability and the predictive value of this method.

The analysis of circle maps are a new method for analyzing respiratory sinus arrhythmia based on phase dynamics. Differences in circle maps are quantified by the Kullback information gain, a statistical measure used in information theory. The more two circle maps differ, the more new information is gained, decreased Kullback information gain showing decreased difference between circle maps. We supposed patients after AV-node-modification (AVNM) to present a lower autonomic innervation level in 24h-holter-monitoring and Kullback information gain.

18 young ( $25 \pm 4$  years, 10m, 8f) and 14 old ( $58 \pm 10$  years, 7m, 7f) healthy probands underwent 24h-holter-monitoring and a paced breathing protocol. 16 consecutive patients ( $47 \pm 19$  years, 4m, 12f) underwent 24h-holter-monitoring and the same paced breathing protocol before and after AVNM.

In H, ultra-low (ULF), very-low (VLF), low (LF) and high frequency (HF) bands as well as LF/HF ratio were analyzed. Circle maps were obtained and differences in cardiac phase-dynamics were analyzed with the Kullback information.

Power-spectra of frequency bands are decreased in older probands compared to young probands of the control group. A decrease of power-spectra initially after AVNM and normalisation within 3 month can be observed in patients before and after AVNM. There is no difference between intraindividual Kullback information of patient- and control group. Autonomic innervation is decreased in older probands compared to young probands of the control group.

Frequency-domain parameters of 24h-holter-monitoring, but not Kullback information gain are altered by AVNM. Circle maps assessed at a paced breathing protocol can differentiate between alterations in autonomic tone and transient modulation of the sympatho/vagal balance. Conventional frequency domain analysis showing a large range of SD is not as precise as circle maps and Kullback information gain.





## Inhaltsverzeichnis

|         |                                                                                                      |    |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1       | Einleitung .....                                                                                     | 11 |
| 2       | Grundlagen .....                                                                                     | 13 |
| 2.1     | Physiologie, Entstehung und Regulation der Herzaktivität .....                                       | 13 |
| 2.1.1   | Erregungsbildung im Herzen .....                                                                     | 13 |
| 2.1.1.1 | Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus .....                                                  | 14 |
| 2.1.2   | Barorezeptoraktivität .....                                                                          | 16 |
| 2.1.3   | Zentralnervöse Steuerung des Kreislaufs und der Atmung .....                                         | 17 |
| 2.1.4   | Abschätzung der mittleren Verzögerung von Sympathikus- und<br>Parasympathikuseinflüssen .....        | 21 |
| 2.2     | Respiratorische Sinusarrhythmie .....                                                                | 22 |
| 2.3     | Atrioventrikularknoten-Reentry-Tachykardie .....                                                     | 23 |
| 3       | Methoden .....                                                                                       | 25 |
| 3.1     | Kontrollgruppe .....                                                                                 | 25 |
| 3.2     | AVNRT-Patienten .....                                                                                | 27 |
| 3.3     | Versuchsanordnung .....                                                                              | 29 |
| 3.3.1   | A/D-Wandler (MacLab™) .....                                                                          | 30 |
| 3.3.2   | Datenverarbeitung am Messplatz .....                                                                 | 31 |
| 3.4     | Durchführung der Experimente .....                                                                   | 31 |
| 3.4.1   | Taktatmungsprotokoll .....                                                                           | 32 |
| 3.4.2   | Blutgasanalyse .....                                                                                 | 32 |
| 3.5     | Auswertung .....                                                                                     | 33 |
| 3.5.1   | 24h-Holter-EKG .....                                                                                 | 33 |
| 3.5.1.1 | Zeitbereichmaße der Herzfrequenzvariabilität .....                                                   | 34 |
| 3.5.1.2 | Frequenzbereichsmaße Herzfrequenzvariabilität .....                                                  | 35 |
| 3.5.2   | Berechnung von Kreisabbildungen der zwei und dreidimensional eingebetteten<br>Herzschlaglängen ..... | 39 |
| 3.5.2.1 | Vergleichende Berechnungen der Kreisabbildungen .....                                                | 42 |
| 4       | Ergebnisse .....                                                                                     | 45 |
| 4.1     | Blutgasanalyse .....                                                                                 | 45 |
| 4.2     | RR-Zeiten .....                                                                                      | 45 |
| 4.3     | Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) .....                                                          | 47 |
| 4.4     | Holter-EKG-Daten .....                                                                               | 49 |

|                                                             |                                          |    |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----|
| 4.4.1                                                       | Zeitbereichsmaße in Holter-EKG.....      | 49 |
| 4.4.2                                                       | Frequenzbereichsmaße in Holter-EKG ..... | 51 |
| 4.5                                                         | Kullbackinformationsmaße .....           | 53 |
| 4.5.1                                                       | Kontrollgruppe .....                     | 53 |
| 4.5.2                                                       | AVNRT-Patienten.....                     | 54 |
| 5                                                           | Diskussion .....                         | 57 |
| 6.                                                          | Zusammenfassung .....                    | 65 |
| 7.                                                          | Literaturverzeichnis.....                | 67 |
| Anhang A: Kreisabbildungen der Herzschlaglängenfolgen.....  |                                          | 73 |
| Anhang B: Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe ..... |                                          | 79 |
| Anhang C: Kullbackinformationsmaße AVNRT-Patienten.....     |                                          | 83 |
| Anhang D: Fourieranalyse .....                              |                                          | 87 |
| 9.                                                          | Danksagung .....                         | 91 |
| Lebenslauf .....                                            |                                          | 93 |

## 1 Einleitung

Die Forschung der letzten Jahre ergab, dass das autonome Nervensystem bei einer Vielzahl von Erkrankungen in Mitleidenschaft gezogen ist, und eine sorgfältige und umfassende Diagnostik für die weitere Prognose des Patienten von großer Bedeutung ist.

Die funktionelle Diagnostik des autonomen Nervensystems lässt sich bei einer Reihe von Erkrankungen bzw. Fragestellungen sinnvoll einsetzen:

- Kardiologische Fragestellungen wie z.B. der Prognose bei koronaren Herzerkrankungen und nach Herzinfarkten
- Autonome Neuropathien bei Diabetes, Nephropathien, Alkoholabusus und anderen Intoxikationen
- Vegetative Funktionsstörungen bei Multipler Sklerose, Schlaganfall, Guillian-Barré Syndrom und Morbus Parkinson
- Pharmakologische Studien zur Untersuchung von Wirkungen und unerwünschten Wirkungen von neuen bzw. bereits zugelassenen Medikamenten

Bei diesen Überlegungen spielt die Technik der Akquisition wissenschaftlicher Daten über das autonome Nervensystem eine große Rolle. So wird seit einigen Jahren zunehmend die Herzfrequenzanalyse zur Untersuchung des autonomen Nervensystems verwendet. Die interessanten Variationszeiträume liegen dabei im Bereich der kardiorespiratorischen Variation unterhalb der normalen Herzfrequenz, wie die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), die schon vor 4000 Jahren in der chinesischen Medizin beschrieben wurde [01]. Sie umfasst Änderungen der Herzschlaglängen um bis zu 100%, unterliegt einem zentralnervösen Einfluss und kann sich bei körperlicher Anstrengung oder mentalem Streß unabhängig von der mittleren Herzfrequenz verändern [02; 03]. Da viele Messfühler und Stellglieder die Herzfrequenz beeinflussen, kann man an vielen Punkten eingreifen, um stabile Messbedingungen zu definieren oder sie zu Untersuchungszwecken zu variieren [01; 04; 05; 06]. Dabei sind vor allem die den Blutdruck regulierenden Mechanismen der Atmungsmechanik, der damit verbundenen neuronalen Aktivität und Integration der Signale und nicht zuletzt die zentrale Modulation der das Herz innervierenden vegetativen Nerven von besonderem Interesse.

Insgesamt gesehen bilden diese Systeme Rückkopplungsschleifen, die eine fortlaufende Frequenzanpassung bewirken. So darf die Herztätigkeit nicht isoliert gesehen werden,

sondern muß in Zusammenhang gebracht werden mit Atemtätigkeit, Hormonhaushalt, Psyche und vielen anderen Faktoren. Die Regelkreise sind nicht alle im Einzelnen verstanden, jedoch gibt es viele Ansätze, sie unter physiologischen [06, 07], oder mathematisch-physikalischen Gesichtspunkten [08; 09; 10] zusammenzufassen, und Vorhersagen über Herzschlagvariabilität und respiratorische Sinusarrhythmie zu machen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Zeitreihen des kardiorespiratorischen Systems im Zeitintervall von ca. 30 min. Es sollte der Einfluss der sympathischen und vagalen Innervation auf die Herzfrequenzvariabilität mit neuen Methoden untersucht werden.

Dafür wurde ein Vergleich neuer, die Strukturen der Phasendynamik der kardiorespiratorischen Synchronisation charakterisierender Größen mit konventionellen Parametern gezogen. Dies sollte am Beispiel der Charakterisierung möglicher Schädigungen vagaler Nervenendigungen durch Katheterablation durchgeführt werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war eine Abschätzung der klinischen Anwendbarkeit dieser Erkenntnisse. Eine Gruppe gesunder Probanden wurde einem Taktatmungsprotokoll unterzogen und die Herzschlagvariabilitäten verschiedener Probanden, aber auch verschiedene Messungen eines Probanden miteinander verglichen. Der Kontrollgruppe wurden Patienten vor und nach der Modulation einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie gegenübergestellt, die sich ebenfalls einem Taktatmungsprotokoll unterzogen.

## **2 Grundlagen**

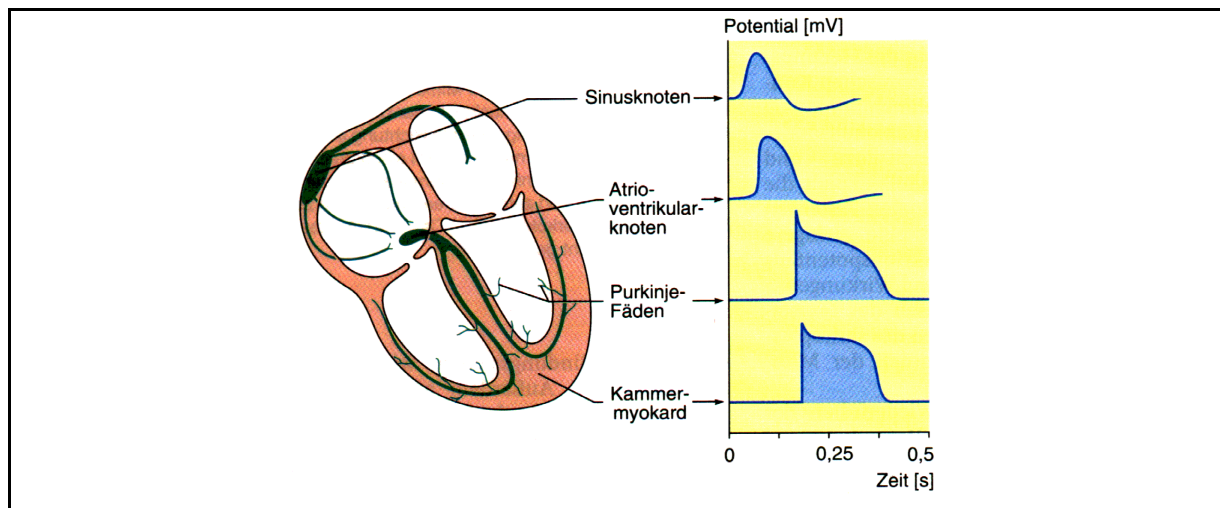
### **2.1 Physiologie, Entstehung und Regulation der Herzaktivität**

Das Herz des Menschen unterliegt wechselnder Beanspruchung und muss sowohl in Frequenz als auch in der Kontraktionskraft variabel sein. Dabei kommen nicht nur den intrakardialen Regelungsmechanismen, sondern auch humoralen und neuronalen Einflüssen große Bedeutung zu. Sie integrieren das Pumpensystem Herz in die Regelungskreisläufe des Organismus.

Haupteffektor der kardiotropen Wirkung ist dabei das autonome Nervensystem, das seinerseits durch sein ubiquitäres Vorkommen viele Mess- und Regelgrößen verarbeitet.

#### **2.1.1 Erregungsbildung im Herzen**

Jede Zelle des Herzens ist zur Autorhythmie befähigt, d.h. sie kann von sich aus ohne äußeren Einfluss spontan Aktionspotentiale generieren. Die Abnahme der Kaliumleitfähigkeit an der Zellmembran führt zu einem Überwiegen des Natrium- und Calciumeinstromes und somit zu einer langsamen diastolischen Depolarisation. Bei einem Schwellenpotential von  $-40$  mV kommt es zu einem Aktionspotential. Der Sinusknoten ist der physiologische Schrittmacher, da er mit der steilsten diastolischen Depolarisation die anderen potentiellen Schrittmacher erregt. Unter Ruhebedingungen entlädt der Sinusknoten mit einer Frequenz von 60-80/min, der AV-Knoten mit 40-60/min und das Myokard im Ventrikelbereich mit 20-40/min [11]. Bei Ausfall des Sinusknotens können daher tiefer gelegene Strukturen des Erregungsleitungssystems die Schrittmacherfunktion übernehmen. (s. Abb. 2.1).



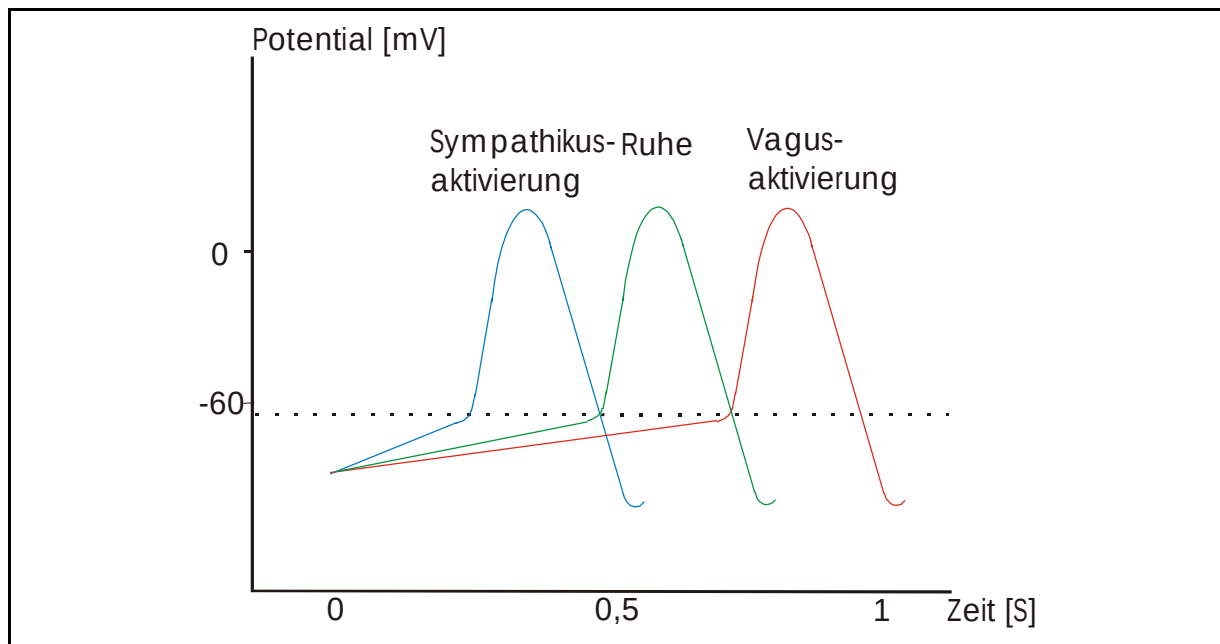
**Abbildung 2.1:** Erregungsbildungs- und -leitungssystem (links) mit elektrischen Ableitungen (rechts) [modifiziert nach 11]

Die Geschwindigkeit der Depolarisation nimmt vom Sinusknoten über den Atrioventrikulärknoten und das His'sche Bündel bis zu den Tawara-Schenkeln immer weiter ab, so dass im Bereich der Purkinje-Fasern ein dem Arbeitsmyokard recht ähnliches Aktionspotential entsteht. Auch an anderer Stelle können spontane Depolarisationen zu einer ektopen Erregungsbildung führen, die dann als Extrasystolen auch beim Gesunden zu finden sind. Ihre Entstehung wird durch zahlreiche Faktoren wie Sauerstoffmangel, Alter oder Sympathikusaktivierung begünstigt.

#### 2.1.1.1 Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus

Die autonome Innervation des Herzens erfolgt über Sympathikus und Parasympathikus. Der Sympathikus wirkt durch lokale Freisetzung von Noradrenalin, aus den Endigungen der postganglionären Nervi cardiaci. Zusätzlich beeinflussen im Blut zirkulierende Katecholamine des Nebennierenmarks die Herztätigkeit. Die Abbauphase der Katecholamine beträgt ca. 3 s. Der Parasympathikus innerviert mit dem Nervus Vagus hauptsächlich die Vorhöfe und den Sinusknoten, der linke Nervus Vagus-Ast außerdem den AV-Knoten. Die vagale Innervation der Ventrikel ist sehr gering. Überträgerstoff ist überwiegend Acetylcholin. Hier beträgt die Abbauphase ca. 3 ms. Die Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus erstrecken sich auf Frequenz (chronotrope Wirkung), die systolische Kraftentwicklung (inotrope Wirkung) und die Geschwindigkeit der atrioventrikulären Überleitung (dromotrope Wirkung).

Die Sympathikusaktivierung hat eine positiv chronotrope, die Parasympathikusaktivierung eine negativ chronotrope Wirkung. Unter Ruhebedingungen ist sowohl ein Sympathikotonus als auch ein Vagotonus vorhanden. Ein denerviertes menschliches Herz schlägt mit ca. 120 Schlägen/min [12], also mit etwa der doppelten Ruhefrequenz. Der Parasympathikotonus überwiegt somit unter Ruhebedingungen. Unter Ausdauertraining wird der vagale Grundtonus erhöht.



**Abbildung 2.2:** Wirkung einer Sympathikus und Vagusaktivierung auf die Potentiale einer Schrittmacherzelle des Sinusknotens. Sympathikusaktivierung bewirkt schnellere diastolische Depolarisation durch erhöhte Membranleitfähigkeit für  $\text{Ca}^{2+}$ . Vagusaktivierung bewirkt langsamere diastolische Depolarisation durch erhöhte Membranleitfähigkeit für  $\text{K}^{+}$ .

Die Beeinflussung der Herzfrequenz beruht auf Veränderungen der Steilheit der langsamen diastolischen Depolarisation. Unter sympathischem Einfluss verläuft sie steiler, unter parasympathischem Einfluss flacher. Das Schwellenpotential von ca. -40 mV wird dabei schneller bzw. langsamer erreicht (Abb. 2.2).

Die Wirkung auf die langsame Komponente der diastolischen Depolarisation beruht im Wesentlichen auf einer erhöhten Membranleitfähigkeit:

- für  $\text{K}^{+}$  bei Vagusaktivierung und
- für  $\text{Ca}^{2+}$  bei Sympathikusaktivierung.

Eine erhöhte  $\text{K}^{+}$ -Leitfähigkeit unter Vagus-Einfluss führt zu einer diastolischen Hyperpolarisation in den Schrittmacherzellen, somit zu einem verlangsamten Aufstrich der

langsamen diastolischen Depolarisation und zu einer negativ chronotropen Wirkung.

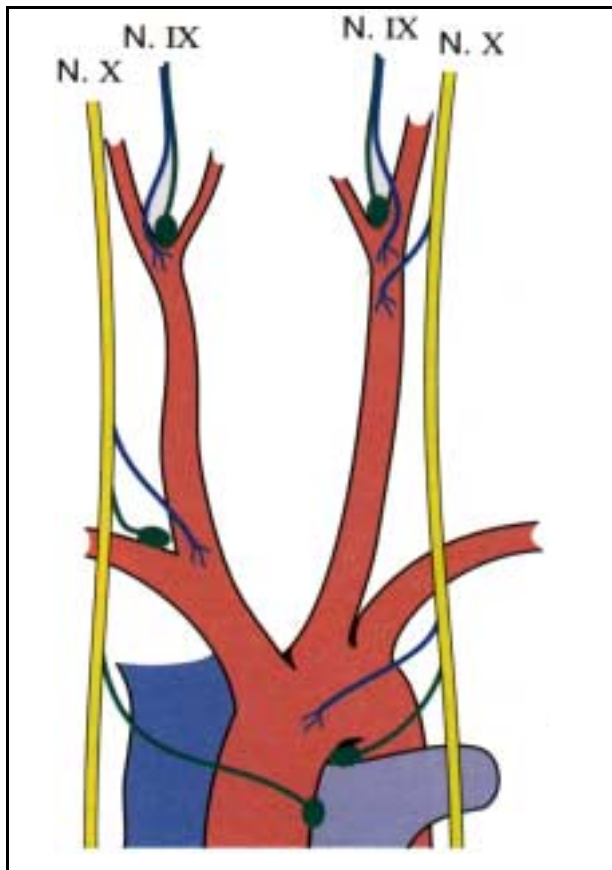
Die erhöhte  $\text{Ca}^{2+}$ -Leitfähigkeit bei Sympathikusaktivierung führt zu einem erhöhten Einstrom von Calcium während der diastolischen Depolarisation der Schrittmacherzellen, zu einer Frequenzerhöhung (Abb. 2.2) und während des Aktionspotentials der Myokardzelle zu einer Intensivierung der elektromechanischen Kopplung. Die Systolendauer wird aber nicht verlängert, sondern verkürzt, was durch verstärkte Aktivität von Ionenpumpen erreicht wird, die Calcium in die Speicherstrukturen der Myokardzelle (u.a. das sarkoplasmatische Retikulum) zurückpumpen [11].

### 2.1.2 Barorezeptoraktivität

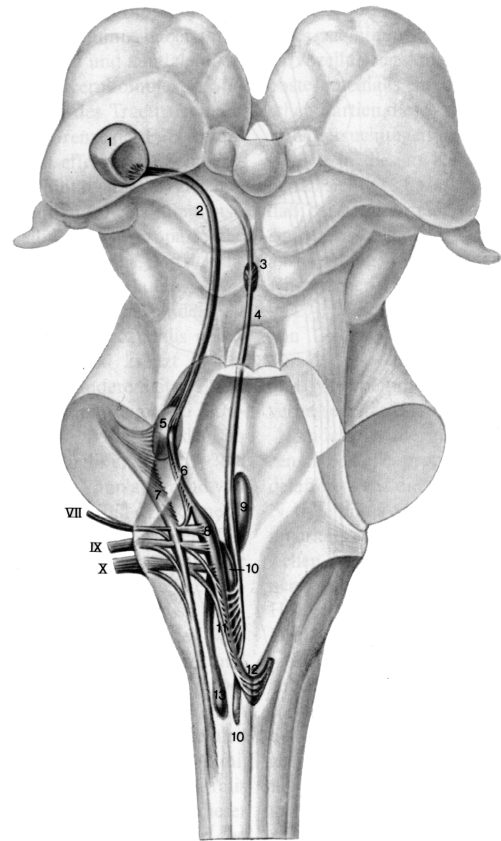
Die Stimulierung der Barorezeptoren reguliert kurzfristig die Herztätigkeit im Sinne von Herabsetzung der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft des Herzens sowie Verringerung des totalen peripheren Widerstandes durch Gefäßdilatation.

Die Barorezeptoren sind mechanosensible Nervenendigungen in der Wand der großen Arterien. Besonders dicht liegen sie im Bereich der Karotisbifurkation (Karotissinus) und des Aortenbogens (Abb. 2.3). Ähnliche Auswirkungen auf die Blutdruckregelung, wie sie die Pressorezeptoren im Karotis- und Aortenbogenbereich haben, zeigen Rezeptoren, die intrathorakal im Niederdruckbereich gelegen sind: diese kardiopulmonalen Rezeptoren in den Vorhöfen und in der A. pulmonalis entladen vermehrt bei Drucksteigerung im venösen System, wie z.B. bei vermehrter venöser Füllung. Die Folgen auf der efferenten Seite sind vergleichbar mit der Wirkung der Barorezeptoren im Karotissinus und im Aortenbogen, die Effekte sind synergistisch, sie haben hemmenden Einfluss auf den Sympathikus.





**Abbildung 2.3:** Schematische Darstellung der Lokalisation von Pressorezeptoren (blau) und Chemorezeptoren (grün) in der Gefäßwand und im Aortenbogen (aus: Deetjen et al.: Physiologie; 1994)[11]



**Abbildung 2.4:** Vaguskerne und Formatio reticularis liegen sehr nahe beieinander. Aktionspotentiale wirken auch auf die Umgebung. Die römischen Ziffern bezeichnen entsprechen der Nummerierung der Hirnnerven. 3: Nucleus tegmentalis dorsalis, 6: Nucleus ovalis; 8: Nucleus solitarius; 10: Nucleus dorsalis nervi vagi; 13: Nucleus ambiguus [aus: Nieuwenhuis et al.: Das Zentralnervensystem des Menschen; (1991)[12]

### 2.1.3 Zentralnervöse Steuerung des Kreislaufs und der Atmung

Die Barorezeptoren sind Teil eines komplexen Regelkreises von Herzfrequenz und Blutdruck, in den sowohl hämodynamische als auch psychische Einflüsse eingreifen. Die genauen Regelkreise sind nicht vollständig verstanden, es spielen jedoch auch zerebrale Einflüsse auf kortikaler wie subkortikaler Ebene eine Rolle. Ein Grundverständnis einiger Regelkreise und ihrer zerebralen Modulation trägt zum Verständnis kardiorespiratorischer Aktivität und Synchronisation im Allgemeinen und der Aussagekraft nichtinvasiver elektrophysiologischer Methoden im Besonderen bei.

Die Afferenzen der Barorezeptoren gelangen mit dem Nervus glossopharyngeus und Vagus zum Nucleus solitarius im Hirnstamm (Abb 2.4). Hier beginnt eine zerebrale Integration dieser Afferenzen, die nur teilweise verstanden ist. So ziehen Efferenzen aus dem Nucleus solitarius zu kardiovaskulären Neuronengruppen in der Area reticularis superficialis ventrolateralis, die wiederum auf den Nucleus intermediolateralis im Thorakalmark projiziert [12; 13].

Ein ähnlicher Regelkreis steuert die Atmung. Hier ziehen die Afferenzen allerdings zum Nucleus phrenikus im Cervikalmark (C4-C6) und zu Neuronen der Interkostalmuskulatur im Thorakalmark. Durch Ableitexperimente können in der Medulla oblongata sechs Neuronenklassen mit unterschiedlichem Entladungsmuster unterschieden werden. Anders als die Schrittmacherzellen des Herzens deuten viele Untersuchungen darauf hin, dass keine der respiratorischen Neurone zur autonomen Rhythmogenese befähigt sind. Sie brauchen daher den Erregungsantrieb aus der Formatio retikularis, die ihrerseits wieder durch Afferenzen aus der Körperperipherie und höheren zentralnervösen Strukturen tonisch aktiviert wird. Durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen fördernden und hemmenden Einflüssen werden zuerst die inspiratorischen Neurone aktiviert und danach die Hemmung der expiratorischen Neuronenpopulationen schrittweise aufgehoben. Dadurch kommt auch die sogenannte Postinspirationsphase zustande, in der das Atemvolumen einige Zeit gehalten wird, bevor es wieder ausgeatmet wird [11; 12; 18].

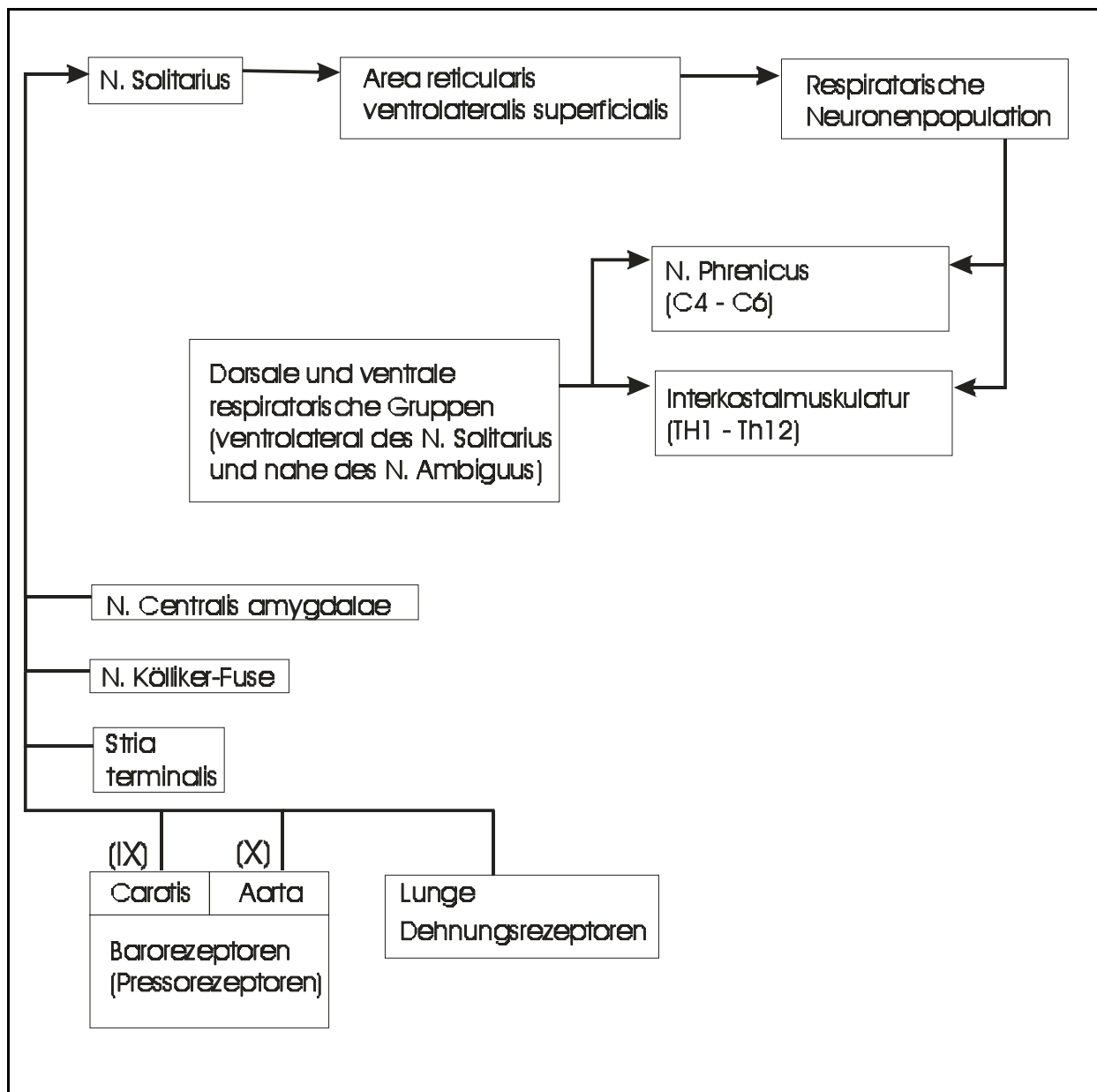
Drei zusätzliche Zentren nehmen am Netz der respiratorischen Regulation teil: dorsale und ventrale respiratorische Neuronengruppen, die ventrolateral des Nucleus Kölliker-Fuse liegen, und der Nucleus Kölliker-Fuse selbst. Der pontine Nucleus Kölliker-Fuse, der als pneumotaktisches Zentrum angesehen wird, entsendet Fasern in die untere Medulla oblongata, aber kaum zu spinalen respiratorischen Neuronen, während die dorsalen und ventralen respiratorischen Neuronengruppen direkt auf respiratorische Motoneurone projizieren [12; 14; 17] (Abb. 2.5).

Die Steuerung des Herzrhythmus und der Atmung wird beeinflusst durch Aktivitäten der Medulla oblongata, die durch übergeordnete Zentren beeinflusst werden. Besonders interessant hierbei ist ein starker Einfluss der Formatio retikularis auf vagale und sympathische Kerne, die anatomisch in enger Beziehung zueinander stehen. Dabei werden die kreislaufsteuernden Neurone in beträchtlichem Maße von der Grundaktivität der Formatio retikularis bestimmt [12; 17; 18] (Abb. 2.6).

Die Bezeichnung "Formatio reticularis" nimmt auf die Histologie Bezug. Die Formatio reticularis ist ein entwicklungsgeschichtlich alter Teil des Gehirns, der vom Neunauge bis

zum Menschen hin elementare Aufgaben des ZNS versieht. Sie ist ganz wesentlich an sensorischen, motorischen und vegetativen Innervationskreisen beteiligt. Die vorwiegend vegetativ tätigen Zellen der Formatio reticularis (herztätigkeits- und atmungssteuernde Neurone) sind um die Vaguskerne herum gelegen und werden von diesen auch beeinflusst. Die morphologische Beziehung und die funktionelle Vernetzung korrespondieren miteinander (Abb. 2.4) [15; 16; 17; 18].

Von der lokalen Synchronisation der Aktivität mehrerer Zellen können wirksame Impulse ausgehen, die auf entfernter gelegene neuronale oder periphere Vorgänge Einfluss nehmen.

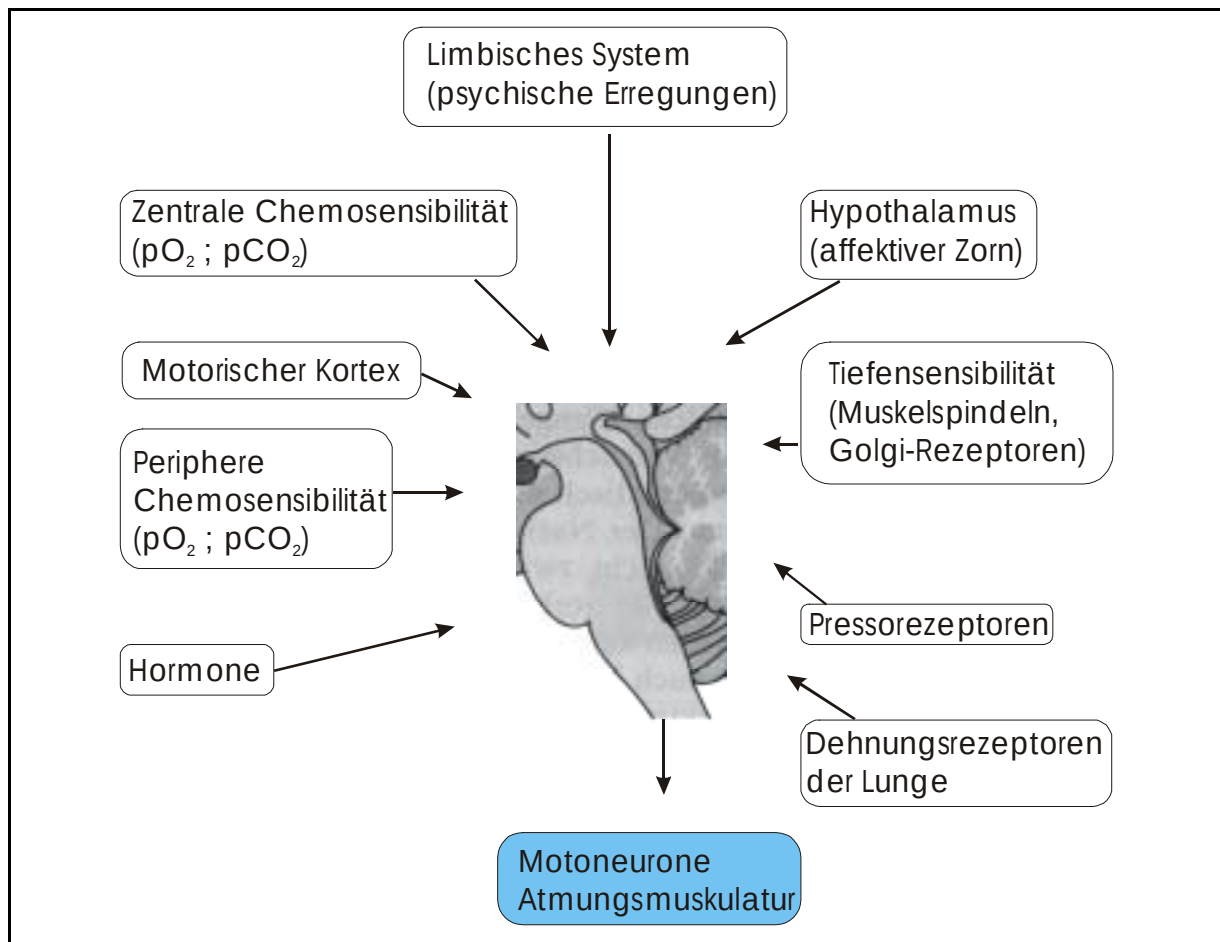


**Abbildung 2.5:** Schema der zentralnervösen Verschaltung der efferenten kardialen Reize sowie der Pressorezeptorreize mit den Effektorzellen des respiratorischen Systems: kardiale und respiratorische Aktivität hängen voneinander ab und werden durch supraspinale Einflüsse angepaßt.

Beim Hirnstamm sind die zeitlichen Änderungen der neuronalen Tätigkeit besonders wichtig, dort werden nicht nur zeitliche Variationen im Millisekundenbereich sondern auch im Sekunden-, Minuten-, Stundenintervall und im Tagesrhythmus gefunden [19]. Diese Art von neuronaler Tätigkeit findet man in der Haubenregion des Hirnstamms. Es wird eine Haubenregion im Mittelhirn, in der Brücke und in der Medulla oblongata unterschieden. In der Haubenregion sind Kerne und Faserbahnen nicht gut voneinander abzugrenzen. Man bezeichnet daher die gesamte Region als *Formatio reticularis*. Somit trägt die *Formatio reticularis* sowohl zur Steuerung der Atmung (siehe Abbildung 2.5) als auch zur Steuerung der Herztätigkeit durch Beeinflussung von Sympathikus- und Vagusaktivität bei. Dies verdeutlicht die enge Korrelation zwischen Atmung und Herztätigkeit [15; 16; 17; 18].

Die supraspinale Kontrolle des Sympathikus wird durch Zellgruppen in der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata übernommen. Hypothalamische Einflüsse durch den Nucleus Paraventricularis einerseits und die Hirnrinde andererseits können zu veränderten Aktivitäten führen. Ein Beispiel hierfür ist die Sympathikusaktivierung vor einer Muskelarbeit, die es ermöglicht, muskulär schon vor der Beanspruchung eine ausreichende Durchblutung zu gewährleisten.

Des weiteren werden Vagus- und Sympathikusaktivität sowie die Aktivität der atmungssteuernden Neurone durch Verschaltung mit dem limbischen System und damit durch emotional verarbeitete Sinneseindrücke beeinflusst. Der Aktivitätszustand ist dabei von vielen Faktoren abhängig, die sich einerseits gegenseitig beeinflussen und andererseits in vielerlei Hinsicht Aktivitäten des Hirnstammes steuern (Abb. 2.6) [11; 12; 13; 18].



**Abbildung 2.6:** Vielerlei Einflüsse wirken auf die Atmung ein. Dabei sind klare Regelkreise bis jetzt weitgehend unbekannt.

#### 2.1.4 Abschätzung der mittleren Verzögerung von Sympathikus- und Parasympathikuseinflüssen

Die Leitungsgeschwindigkeiten von Sympathikus und Parasympathikus betragen für die myelinisierten präganglionären Fasern ca. 10 m/s und für die nichtmyelinisierten postganglionären Fasern ca. 1 m/s. Die kardialen postganglionären Fasern des Sympathikus verlaufen vom oberen Bereich des Grenzstranges zum Herzen, sind also genau wie die entsprechenden präganglionären Fasern nur ca. 30 cm lang. Damit beträgt die Leitungszeit der sympathischen Fasern vom Kreislaufzentrum zum Herzen ca. 330 ms.

Die kardialen präganglionären parasympathischen Fasern reichen bis zum Herzen, daher beträgt die Leitungszeit der parasympathischen Fasern von den Kreislaufzentren zum Herzen nur ca. 50 ms. Die postganglionären parasympathischen Neurone liegen in der Herzwand und haben nur sehr kurze Axone. Die Leitungszeit wird deshalb vernachlässigbar klein angenommen. Für Sympathikus und Parasympathikus müssen noch die synaptischen Umschaltungszeiten berücksichtigt werden. Sie werden jeweils mit 50 ms angesetzt. Die Zeit

von Beginn des Aktionspotentials der Schrittmacherzelle bis zur Aktivitätsänderung der efferenten Ursprungsneurone in den Kreislaufzentren wird für Sympathikus und Parasympathikus gleichermaßen abgeschätzt:

|                                                                |        |
|----------------------------------------------------------------|--------|
| Reizleitungszeit bis zur Ventrikelkontraktion (PR-Zeit)        | 200 ms |
| Kontraktionsbeginn bis zum Maximum des Aortenpuls              | 200 ms |
| mittlere Laufzeit der Blutdruckwelle bis zu den Barorezeptoren | 100 ms |
| Nervenimpulse vom Barorezeptor zu den Kreislaufzentren         | 10 ms  |
| Verzögerung in den Kreislaufzentren                            | 200 ms |
|                                                                | <hr/>  |
|                                                                | 710 ms |

Die angegebene Verzögerung ist aufgrund mangelnder Kenntnisse über die Dynamik in den Kreislaufzentren mit großer Unsicherheit behaftet.

Unter diesem Vorbehalt ergibt sich als mittlere Verzögerung vom Beginn des Schrittmacherpotentials bis zur Neurotransmitterausschüttung an den kardialen Nervenendigungen für den Sympathikus:

$$t_s = 330 \text{ ms} + 50 \text{ ms} + 710 \text{ ms} = 1090 \text{ ms} \quad (2.01)$$

und für den Parasympathikus:

$$t_p = 50 \text{ ms} + 50 \text{ ms} + 710 \text{ ms} = 810 \text{ ms} \quad (2.02)$$

Bei einer minimalen Herzschlaglänge von 400 ms ist die Änderung der sympathischen Aktivität eine Funktion von drei Herzschlaglängen, die parasympathische Aktivität von zwei Herzschlaglängen [10].

## 2.2 Respiratorische Sinusarrhythmie

Während eines Atemzuges kommt es zu Veränderungen der Herzschlaglängen, dabei nehmen die RR-Intervalle bei Inspiration ab, bei Expiration zu, so dass es zu einer respiratorisch induzierten Arrhythmie, der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) kommt. Die RSA ist definiert als Differenz des kürzesten vom längsten RR-Intervalles eines Atemzyklus (in ms).

Sie wird einerseits als direkter Effekt des erniedrigten (Inspiration) und erhöhten (Expiration) intrathorakalen Druckes und die damit verbundenen Druckänderungen auf den Sinusknoten beschrieben [11], andererseits werden durch die oben beschriebenen Mechanismen vagale und sympathische Neuronenkernen rhythmisch aktiviert. Sie ist damit Ausdruck des Zusammenspiels zwischen Atmung, Sympathikus, Parasympathikus und Herz [04] und findet sich auch als Frequenzband in den Frequenzspektren des Holter-EKG wieder [04].

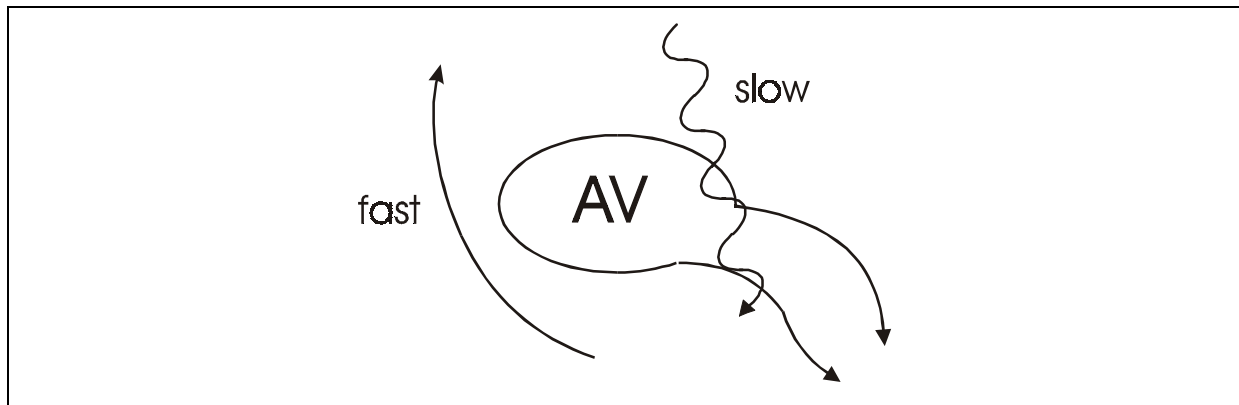
Bei vorgegebenem Atemtakt verstärkt sich die RSA-Amplitude mit abnehmender Atemfrequenz und zunehmender Atemtiefe, wobei sie bei einem Atemtakt von 10s ihr Maximum erreicht [10]. Die vorliegende Arbeit untersucht die Polarwinkeltransformation aufeinanderfolgender RR-Intervalle und vergleicht sie mit den Daten der Herzfrequenzanalyse des Holter-EKGs.

### **2.3 Atrioventrikularknoten-Reentry-Tachykardie**

Die Atrioventrikularknoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT) ist häufigste Form der paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie im Erwachsenenalter. Das Erstmanifestationsalter liegt meist zwischen 30 und 40 Jahren. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Es wird angenommen, dass die AVNRT eine Kreiserregung zweier funktionell getrennter Leitungsbahnen des AV-Knotens ist. Dabei wird eine langsame Leitungsbahn mit kurzer Refraktärzeit von einer schnellen Leitungsbahn mit langer Refraktärzeit unterschieden.

Im Regelfall wird die Tachykardie über einen vorzeitigen Extrastimulus initiiert. Fällt dieser in ein kritisches Intervall, in dem die schnelle Leitungsbahn refraktär, die langsame aber aufgrund der kürzeren Refraktärzeit wieder erregbar ist, so wird der elektrische Impuls in der schnellen Leitungsbahn blockiert. Er wird jedoch über die langsame Leitungsbahn in den Ventrikel übergeleitet. Hat die Erregungswelle über die langsame Leitungsbahn den AV-Knoten durchlaufen, ist die schnelle Leitungsbahn wieder erregbar und eine Kreiserregung kann sich ausbilden (Abb. 2.7).



**Abbildung 2.7:** Der fast pathway führt die Erregung retrograd auf den Vorhof zurück.

Die Tachykardie ist häufig durch Valsalvamanöver terminierbar. Dabei kommt es im späteren Verlauf zu einem Anstieg der sympathischen Aktivität bei Abfall des parasympathischen Tonus. Dabei wird die antegrade Konduktion beschleunigt und Erregung trifft auf die noch refraktäre retrograde Leitungsbahn [21]

In weiteren Studien wurden AV-Knoten-Reentrytachykardien durch efferente vagale Stimulation beendet [22; 23]. Hierdurch werden die Refraktärzeiten der Leitungsbahnen verlängert. Das elektrische Signal trifft nun auf eine nichtleitende Bahn und die Tachykardie ist beendet. Medikamentös kann zum Beenden des Anfalls Verapamil, Adenosin und evtl. Digitalis verwendet werden. Zur Prophylaxe kommen Klasse I Antiarrhythmika oder Digitalis zum Einsatz.

Interventionell besteht die Möglichkeit zur Katheterablation, die mit einer Erfolgsrate von ca. 99% eine sichere Behandlungsmöglichkeit darstellt, allerdings das Risiko eines kompletten AV-Blockes in ca. 1-2% der Fälle birgt [20]. Es gibt Studien, die eine Verminderung von Herzfrequenzvariabilität nach Katheterablation auf Affektionen von vagalen Ganglienzellen in der Nähe der HF-Stromabgabe zurückführen [53; 54; 55]. Dies führte zur Auswahl dieser Patientengruppe zur vorliegenden Studie, in der eine neue Methode zur Messung des vagalen und sympathischen Tonus mit den herkömmlichen Methoden verglichen wird.



### 3 Methoden

#### 3.1 Kontrollgruppe

Die Messungen wurden zunächst an 32 kardiorespiratorisch gesunden Probanden im Alter von 18 bis 80 Jahren durchgeführt. Man diese Population wurde in zwei Altersgruppen unterteilt: 20 Patienten in der Altersgruppe unter 40 Jahren und 12 Patienten in der Altersgruppe über 40 Jahren (Tab. 3.1).

Einige der Probanden sind zwei- bis dreimal dem identischen Taktatmungsprotokoll an verschiedenen Tagen und zu unterschiedlichen Tageszeiten unterzogen worden. Dabei lagen die Termine zwischen einem und 21 Tagen auseinander (Tab 3.2).

|           | w                         | m                         | Gesamt                    |
|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <40 Jahre | 10<br>(25,1 ± 4,5 Jahre)  | 8<br>(25,0 ± 4,1 Jahre)   | 18<br>(25,1 ± 4,3 Jahre)  |
| >40 Jahre | 7<br>(58,0 ± 8,8 Jahre)   | 7<br>(57,1 ± 10,5 Jahre)  | 14<br>(57,6 ± 9,7 Jahre)  |
|           | 17<br>(38,6 ± 17,5 Jahre) | 15<br>(40,0 ± 17,8 Jahre) | 32<br>(39,3 ± 17,6 Jahre) |

**Tabelle 3.1:** Anzahl (obere Zeile), Durchschnittsalter und Streuung der Alterswerte um den Mittelwert für die gesunde Prüfgruppe in ihrer Gesamtheit. Alle Zahlen bedeuten Lebensjahre ± Standardabweichung.

|           | w                        | m                         | Gesamt                    |
|-----------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <40 Jahre | 5<br>(25,0 ± 4,9 Jahre)  | 6<br>(25,5 ± 4,6 Jahre)   | 11<br>(25,3 ± 4,7 Jahre)  |
| >40 Jahre | 4<br>(59,0 ± 1,2 Jahre)  | 6<br>(56,8 ± 11,3 Jahre)  | 10<br>(57,7 ± 8,8 Jahre)  |
|           | 9<br>(40,1 ± 17,3 Jahre) | 12<br>(41,2 ± 17,9 Jahre) | 21<br>(40,7 ± 17,6 Jahre) |

**Tabelle 3.2:** Anzahl (obere Zeile), Durchschnittsalter und Streuung der Alterswerte um den Mittelwert für die Gruppe der gesunden Probanden mit mehr als einer Messung. Alle Zahlen bedeuten Lebensjahre ± Standardabweichung.

|          |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| <b>m</b> | 20 | 22 | 23 | 23 | 24 | 25 | 30 | 33 | 45 | 49 | 52 | 57 | 58 | 59 | 80 |    |    |
| <b>w</b> | 18 | 22 | 23 | 23 | 23 | 23 | 25 | 29 | 32 | 33 | 42 | 54 | 57 | 59 | 60 | 60 | 74 |

**Tabelle 3.3:** Struktur der Messpopulation für die gesunde Gruppe im Gesamten. Alle Zahlen bedeuten vollendete Lebensjahre.

|          |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| <b>m</b> | 20 | 22 | 23 | 25 | 30 | 33 | 45 | 49 | 52 | 57 | 58 | 80 |
| <b>w</b> | 18 | 23 | 23 | 29 | 32 | 57 | 59 | 60 | 60 |    |    |    |

**Tabelle 3.4:** Struktur der Messpopulation für die gesunde Gruppe mit mehr als einer Messung. Alle Zahlen bedeuten vollendete Lebensjahre.

Die Probanden wurden als kardiopulmonal gesund eingestuft, wenn sie keine Medikamente mit Wirkung auf das Herz- Kreislaufsystem einnahmen und bei ihnen zu keinem Zeitpunkt ihres Lebens eine Erkrankung des kardiopulmonalen Systems diagnostiziert wurde. Insbesondere durften sie keine Sympathomimetika, Parasympatholytika etc. und keine blutdrucksenkenden Mittel, wie  $\beta$ -Blocker, AT-Rezeptorantagonisten, ACE-Hemmstoffe, Diuretika oder andere Antihypertensiva einnehmen.

Weiterhin waren die Einnahme von Kortikosteroiden und Sedativa, Antidepressiva, Antiepileptika sowie Morphin und morphinartig wirkenden Substanzen oder die Einnahme von Rauschmitteln ein Ausschlusskriterium [24].

### 3.2 AVNRT-Patienten

Als Prüfpopulation dienten Patienten, die sich einer AV-Knotenmodulation aufgrund einer AVNRT unterzogen. Es gibt experimentelle Hinweise, dass eine HF-Applikation zur Ablation einer AV-Knoten-Reentrytachykardie zur Verminderung der Herzfrequenzvariabilität des Herzens führt [55].

Diese Patienten kamen zu einem stationären Aufenthalt von durchschnittlich 3 Tagen Dauer. Die notwendigen Voruntersuchungen wurden im Vorfeld ambulant durchgeführt. Am zweiten Tag ihres Aufenthaltes wurden die Patienten einer Herzkatheteruntersuchung mit elektrophysiologischen Untersuchung und einer slow-pathway-Ablation unterzogen. Am Aufnahmetag sowie am Tag nach der Katheterablation erfolgte jeweils die Messung der respiratorischen Sinusarrhythmie mittels Taktatmung sowie die Durchführung einer 24-h-Holter-EKG-Aufzeichnung.

Insgesamt wurden 16 konsekutive Patienten mit AV-Knoten-Reentrytachykardie in die Studie aufgenommen.

Ausschlaggebend für den Studieneinschluss war die Diagnose, die während der elektrophysiologischen Untersuchung gestellt wurde. So wurde bei allen Patienten, die den Verdacht einer AV-Knoten-Reentrytachykardie hatten, zunächst vor der Herzkatheteruntersuchung ein Taktatmungsprotokoll durchgeführt und diejenigen aus der Studie ausgeschlossen, bei denen sich dieser Verdacht nicht bestätigte, bzw. bei denen eine andere Erkrankung festgestellt wurde.

Die Alters- und Geschlechtsstruktur dieses Kollektivs ist in den Tabellen 3.7 bis 3.11 aufgeführt.

|           | w                         | m                       | Gesamt                    |
|-----------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| <40 Jahre | 7<br>(27,6 ± 7,7 Jahre)   | 0                       | 7<br>(27,6 ± 7,7 Jahre)   |
| >40 Jahre | 5<br>(59,4 ± 9,7 Jahre)   | 4<br>(65,3 ± 8,3 Jahre) | 9<br>(62,0 ± 9,6 Jahre)   |
|           | 12<br>(40,8 ± 17,9 Jahre) | 4<br>(65,3 ± 8,3 Jahre) | 16<br>(46,9 ± 19,2 Jahre) |

**Tabelle 3.5:** Anzahl (obere Zeile), Durchschnittsalter und Geschlechtsstruktur der Patienten mit AVNRT. Alle Zahlen bedeuten vollendete Lebensjahre. Unten angegeben: Mittelwert ± Standardabweichung.

|          |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| <b>m</b> |    |    |    |    |    |    |    |    | 56 | 59 | 69 | 77 |
| <b>w</b> | 19 | 19 | 23 | 24 | 32 | 37 | 39 | 44 | 52 | 65 | 68 | 68 |

**Tabelle 3.6:** Altersstruktur der Patienten mit AV-Knoten-Reentrytachykardie. Alle Zahlen bedeuten vollendete Lebensjahre. Trennt man die Gruppen >40 Jahre ab, fällt keine signifikante Unterscheidung zwischen den Geschlechtern auf. Lediglich die jüngeren Frauen <40 Jahre machen die Geschlechtsunterschiede aus.

|           | w                        | m                       | Gesamt                   |
|-----------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <40 Jahre | 2<br>(30,5 ± 6,5 Jahre)  | 0                       | 2<br>(30,5 ± 6,5 Jahre)  |
| >40 Jahre | 1<br>(68,0 ± 0,0 Jahre)  | 2<br>(68,0 ± 9,0 Jahre) | 3<br>(68,0 ± 7,4 Jahre)  |
|           | 3<br>(43,0 ± 18,5 Jahre) | 2<br>(68,0 ± 9,0 Jahre) | 5<br>(53,0 ± 19,7 Jahre) |

**Tabelle 3.7:** Anzahl (obere Zeile), Durchschnittsalter und Geschlechtsstruktur der Patienten, die drei Monate nach der Ablation noch einmal in die Klinik kamen. Alle Zahlen sind Lebensaltersangaben ± Standardabweichung.

|          |    |    |    |
|----------|----|----|----|
| <b>m</b> | 59 | 77 |    |
| <b>w</b> | 24 | 37 | 68 |

**Tabelle 3.8:** Patientenprofil für das drei-Monats-Follow-up. Alle Zahlen bedeuten vollendete Lebensjahre.

Um Langzeiteffekte zu untersuchen, wurden die Patienten drei Monate nach der elektrophysiologischen Untersuchung noch einmal ambulant einbestellt. Auch hier wurde ein 24-h-Holter-EKG durchgeführt und die Patienten dem gleichen Taktatmungsprotokoll unterzogen wie unmittelbar vor und nach der AV-Knoten-Modulation.

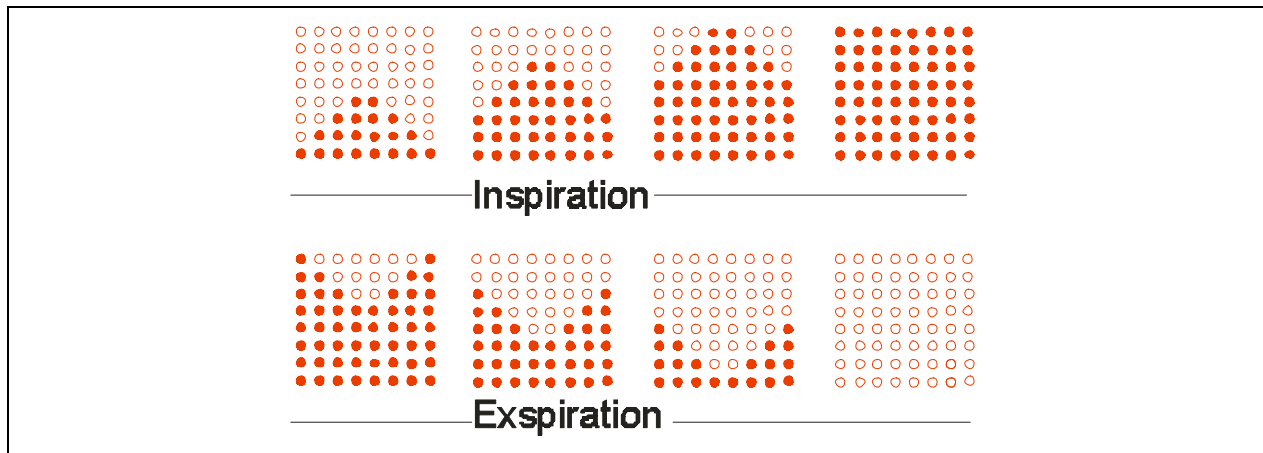
Es waren allerdings nur 5 Patienten zu einer Nachuntersuchung bereit. Das Altersprofil der Patienten, die nach drei Monaten noch einmal untersucht wurden, ergibt sich in Tabelle 3.8.

### 3.3 Versuchsanordnung

Die Probanden und Patienten wurden einem Taktatmungsprotokoll unterzogen, welches aus einer Spontanatmungs- und drei Taktatmungsphasen für die Kontrollgruppe, sowie einer Spontanatmungs- und zwei Taktatmungsphasen für die Patientengruppe bestand. Dabei lagen die Personen in ruhiger Umgebung auf einer Untersuchungsliege mit einer Oberkörpererelevation von 45°. Nach einer Ruhepause, die zum Anlegen der Messsonden genutzt wurde, startete das Atmungsprotokoll mit Spontanatmung.

Bei den Versuchspersonen wurde ein Einkanal-Oberflächen-EKG während der Messung abgeleitet. Dazu wurden am Oberkörper 3 Meßelektroden so angebracht, dass eine gut ausgeprägte P-Welle und R-Zacke zu sehen war.

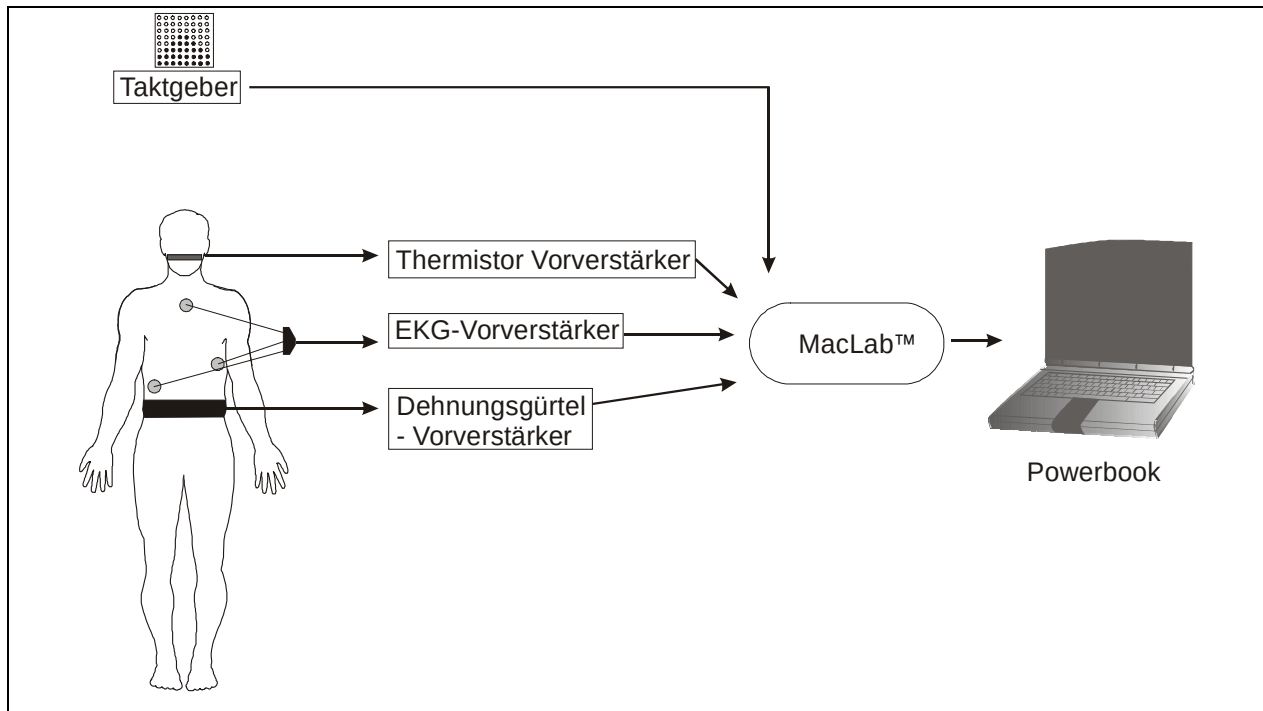
Zur Messung der Atmung wurden zwei voneinander unabhängige Systeme verwendet. Zum einen maß ein Dehnungsgürtel um den Bauch die atemsynchrone Änderung des Bauchumfanges und diente als redundantes System zu einem Atemflußthermistor (Nellcor Puritan Bennet Inc™). Diese Anordnung diente auch zur Differenzierung zwischen Atemmechanik und Atemfluss. Die Taktatmungszyklen wurden optisch mit einem LED-Display vorgegeben. Das Display wurde von einem Echtzeitprozessor angesteuert. Bei dem Gerät der Firma Grüneck konnte die Dauer der Inspirations- und Expirationsphase in 1 ms-Schritten vorgegeben werden, sowie eine beliebige Reihenfolge von Takten und Atemtaktabfolgen, so dass die Messung verschiedener Atemtakte nahtlos ineinander überging. Das Verhältnis Inspirationszeit zu Expirationszeit betrug bei allen vorgegebenen Atemtakten 2:3, was der physiologischen Atmung am nächsten kommt. Für einen Teil der Versuchspersonen bedeutet eine Atmung nach einem vorgegebenen Takt einen mentalen Stress. Dabei wird oft eine kürzere Atemzykluszeit anstrengender empfunden als eine lange Zykluszeit, obwohl die kürzere Zykluszeit den physiologischen Atemzeiten näher kommt. Die optische Vorgabe des Taktzyklus reduziert den Stress. Die Versuchsperson kann somit jederzeit in den Rhythmus zurückfinden und wird nicht durch den Wechsel des Atemtaktes irritiert.



**Abbildung 3.1:** Die Leuchtdiodenanzeige, wie sie sich der Versuchsperson darstellt. Bei Aufbau des „Berges“ wird ein-, bei Abbau des „Berges“ ausgeatmet. Das Verhältnis der Inspirationszeit zur Expirationszeit war bei allen Taktzyklen 2:3.

### 3.3.1 A/D-Wandler (MacLab™)

Der Analog-Digital-Wandler MacLab™ verbindet die Signale der verschiedenen Messsonden, des Taktgebers, der EKG-Elektroden, des Dehnungsgürtels und des Atemthermistors mit dem Rechner. Dabei wird eine stabile zeitliche Zuordnung der Messwerte zueinander gewährleistet. Da jedes Messinstrument andere Arten von Informationen liefert, z.B. elektrische Potentialunterschiede bei den EKG-Elektroden, Leitfähigkeitsdifferenzen des Dehnungsgürtels oder ein digitales Signal des Taktgebers, wird dem Computer als Aufzeichnungsgerät das MacLab™ vorgeschaltet, das die Signale in eine Form konvertiert, die der Rechner verarbeiten kann. Dem MacLab™ werden Signale in ausreichender Amplitude mittels Vorverstärkern geliefert (Abb. 3.2). Zusätzlich garantieren die Vorverstärker die galvanische Trennung zwischen Proband und Messhardware. Die so gewonnenen Daten werden dann an ein Macintosh Powerbook weitergegeben.



**Abbildung 3.2:** Versuchsanordnung. Das MacLab™ verbindet die verschiedenen Messsonden miteinander, der Rechner liest die Daten aus und speichert sie in einer Datei. Jeder Messung ist somit ein definierter Datenfile zugeordnet, der die zeitliche Zuordnung der Messwerte zueinander wiedergibt.

### 3.3.2 Datenverarbeitung am Messplatz

Die RR-Intervalllängen und der jeweilige Zeitpunkt der R-Zacke wurden vom Rechner automatisch bestimmt. Dazu wurde ein Programm entwickelt, das zunächst Extrasystolen aus den EKG herausfilterte und die verbliebenen Daten dann in Hinsicht auf P-Welle, R-Zacke, Höhe des Maximums, zeitliche Lage und rechts- und linksseitige Anstiegssteilheit identifizierte. Alle Daten wurden mit einer Sampling-Rate von 1000 Hz und gemeinsam während der Messung in einem File gespeichert. Damit war die konstante zeitliche Zuordnung der Messwerte gesichert.

### 3.4 Durchführung der Experimente

Die respiratorische Sinusarrhythmie ist ein Ausdruck aller sie beeinflussenden Faktoren und ist demnach auch eine erwartungsgemäß unspezifische Messgröße mit breiten intra-, und interindividuellen Schwankungen. Aus diesem Grund wurde eine Gruppe gesunder Probanden mehrmals an verschiedenen Tagen und zu unterschiedlichen Tageszeiten dem identischen

Messprotokoll unterzogen. Die somit gewonnenen Erkenntnisse über die Reproduzierbarkeit der gemessenen Parameter wurden mit den Daten der Patientengruppe verglichen.

### **3.4.1 Taktatmungsprotokoll**

Für die Kontrollgruppe bestand eine Messreihe aus 8 Minuten Spontanatmung und jeweils 8 Minuten Taktatmung mit Atemtakten von 6,0; 7,5; und 9,0 Sekunden. Das Verhältnis von Inspirationszeit zu Expirationszeit betrug jeweils 2:3. Die Messreihe der Patientengruppe bestand neben einer 12 minütigen Spontanatmungsphase aus zwei 10 minütigen Taktatmungsphasen mit einem Atemtakt von 6,0 und 7,5 s. Die Abwandlung war nötig, weil sich günstige Effekte einer längeren Registrierung der Messreihen hinsichtlich der statistischen Auswertung ergaben. Da aber mit 30 Minuten das für die Patienten zumutbare Maximum erreicht ist, wurde die Taktatmung im 9,0 Sekunden-Takt zugunsten einer längeren Registrierzeit der anderen gestrichen.

### **3.4.2 Blutgasanalyse**

Die gesunde Kontrollgruppe unterzog sich vor und nach dem Atemprotokoll stichprobenartig einer Blutgasanalyse, um eine eventuelle Hyperventilation anzuzeigen. Dabei wurde den Probanden unmittelbar vor und nach der Messung 1,0 ml Blut aus der A. radialis entnommen und mit einem Radiometer ABL System 615<sup>TM</sup> analysiert (Tab. 4.1).



### 3.5 Auswertung

#### 3.5.1 24h-Holter-EKG

Die Probanden unterzogen sich zum Vergleich einer 24 h – Holter-EKG Messung. Bei den Patienten wurde jeweils vor und nach AV-Knotenmodulation bzw. drei Monate nach AV-Knoten-Modulation ein 24-h EKG durchgeführt.

Zur Aufzeichnung des 24-h Holter-EKG wurde ein FD3-Recorder von Oxford Instruments, Medical Systems Division verwendet und computergestützt mit Medilog Excel ausgewertet.

Neben der computergestützten Auswertung von ST-Strecken, QT-Zeiten und arrhythmischen Ereignissen wurden vor allem die Herzfrequenzanalyse (engl. HRV, heart rate variability) herangezogen.

Zum Verständnis der Arbeit werden im Folgenden einige hier verwendete Auswertungsmechanismen beschrieben. Im Besonderen wird auf die Maße der Herzfrequenzvariabilität eingegangen, deren Ergebnisse denen der in Kapitel 3.5.2 vorgestellten Auswertungsmechanismen gegenübergestellt werden.

Zur Quantifizierung werden Maße im Zeit- und Frequenzbereich benutzt. Zeitbereichsmaße sind sehr einfach zu berechnen und können sehr verschiedene Anteile der Gesamtvariabilität der Herzfrequenz beinhalten. Sie sind definiert als Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzschlaglängen über den Zeitraum der Messung [25].

Frequenzbereichsmaße basieren auf Methoden der Zeitreihenanalyse, welche die Herzschlagveränderungen in ihre rhythmischen Komponenten und in ihre Einzelfrequenzen zerlegen und Spektralanalysen der RR-Intervalle zulassen [26].

Die Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität ist eine nichtinvasive und empfindliche Methode zur Untersuchung der sympathovagalen Balance in der Herzinnervation. Die Frequenzkomponenten der HRV unterliegen vielfältigen Einflüssen, unter anderem dem Alter, der Atmung, dem Trainingszustand und der Körperposition. Um optimale Ergebnisse zu erzielen, ist die Ableitung des Elektrokardiogramms unter standardisierten Bedingungen zu fordern [24]. Im Folgenden wird die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter im Zeit- und Frequenzbereich beschrieben.

### 3.5.1.1 Zeitbereichmaße der Herzfrequenzvariabilität

Folgende Parameter werden im Zeitbereich der HRV aus den RR-Intervallen bestimmt [30; 31]:

- Mittelwert
- Standardabweichung (SDNN)
- Mittelwert der Standardabweichung für jedes 5-Minutenintervall (SDNN-i)
- Standardabweichungen der Mittelwerte der 5-Minutenintervalle (SDANN-i)
- Quadratuzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen der RR-Intervalle (r-MSSD)
- Prozentualer Anteil der Zykluslängenveränderungen um mehr als 50ms (pNN50)

Mittelwert und Standardabweichung, welche die Dispersion der Einzelwerte um den Mittelwert beschreiben, sind statistische Größen zur Beschreibung der Herzfrequenzzeitreihe. Extrasystolen, Trends und andere Rauschanteile beeinflussen beide Maße und können zu grober Verschätzung führen.

Der Mittelwert wird berechnet nach:

$$m = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n RR_i \quad (3.01)$$

Der Mittelwert kann dabei durch unterschiedliche Streuung der Werte weiter charakterisiert werden. Die Standardabweichung beschreibt diese Streuung durch:

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \times \sum_{i=1}^n (RR_i - m)^2} \quad (3.02)$$

Die 24-h Periode wird in jeweils 288 5-min-Segmente unterteilt. Für jedes Segment werden aus den aufeinanderfolgenden, normalen RR-Intervallen der Mittelwert und die SD berechnet. Der SDNN-i ist nun der Mittelwert aller Standardabweichungen, die für jedes 5-min-Segment der 24 Stunden berechnet wurden:

$$SDNN - i = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n SD_i \quad (3.03)$$

(für 24 h gilt: n=288)

Der SDANN-i gibt dagegen die Standardabweichung aller 288 Mittelwerte an, je deutlicher die Mittelwerte der einzelnen Segmente vom 24-Stunden-Mittel abweichen, um so größer ist SDANN-i: Dieser Parameter korreliert v.a. mit Herzfrequenzfluktuationen, deren Frequenzen unter 0,0033 Hz liegen.

$$SDANN-i = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum (m_i - m)^2} \quad (3.04)$$

(n: Zahl der Segmente, m: Mittelwert aller Segmente)

Der pNN50 Wert entspricht dem prozentualen Anteil von aufeinanderfolgenden normalen RR-Intervallen, deren Differenz größer ist als 50 ms. Der Zeitbereich kann zwischen wenigen Minuten und 24 Stunden betragen. Der Index erfasst vor allem höhere Herzfrequenzfluktuationen und ist gegen Trends unempfindlich (Tab.2.3).

| RR-Intervall [ms]    | 940            | 740            | 780            | 700            | 680            | 640 |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|
| Betrag der Differenz | D <sup>+</sup> | D <sup>-</sup> | D <sup>+</sup> | D <sup>-</sup> | D <sup>-</sup> |     |

**Tabelle 3.9:** Schematische Darstellung der Berechnung der pNN50-Werte

$$pNN50(\%) = \frac{D^+}{D^+ + D^-} \times 100 \quad (3.05)$$

Das Arrhythmiemaß r-MSSD entspricht der Quadratwurzel des Mittelwertes aus den quadratischen Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle im Zeitbereich.

Diese Maße sind, wie der pNN50 Wert, wenig trendempfindlich und führen zur stärkeren Bewertung von Anteilen der HRV mit höherer Schwankungsfrequenz.

Der r-MSSD Wert berechnet sich nach:

$$r-MSSD = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (RR_i - RR_{i+1})^2} \quad (3.06)$$

### 3.5.1.2 Frequenzbereichsmaße Herzfrequenzvariabilität

Die Schätzung des Leistungsdichtespektrums der HRV gestattet die Analyse der Signaleigenschaften der Herzfrequenzreihe im Frequenzbereich. Die spontanen Fluktuationen der Herzfrequenz sind pseudo-periodische Zeitprozesse von stochastischem Charakter, d.h. die

Perioden der Herzfrequenzfluktuation sind nicht konstant, sondern variieren um einen Mittelwert und sind zufallsverteilt.

Die Variation des Herzrhythmus kann ausgedrückt werden in Herzfrequenz [Herzschläge/min] oder in RR-Intervall-Werten [ms]; beide verhalten sich nichtlinear zueinander. Daher sollten Herzfrequenz- und Intervallspektren nicht direkt miteinander verglichen werden.

Der erste Schritt in der Analyse der HRV ist die Reduzierung des EKG's auf eine Ereignisfolge. Dazu wird eine R-Impulsfolge gebildet. Um den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Schrittmacherfrequenz des Sinusknotens zu erfassen, wäre der Beginn der P-Welle im EKG der bessere Bezugspunkt als die R-Zacke. Da aber zum einen der Beginn der P-Welle schwer zu erkennen ist und zum anderen das PR-Intervall nur sehr geringe Variationen aufweist (ca. 2-4 ms) [32], wird zur Bildung der Ereignisfolge meist der QRS-Komplex, d.h. die Erregungsausbreitung in den Herzkammern herangezogen. Der Unterschied zwischen PP- und RR-Intervallen ist vernachlässigbar klein [33].

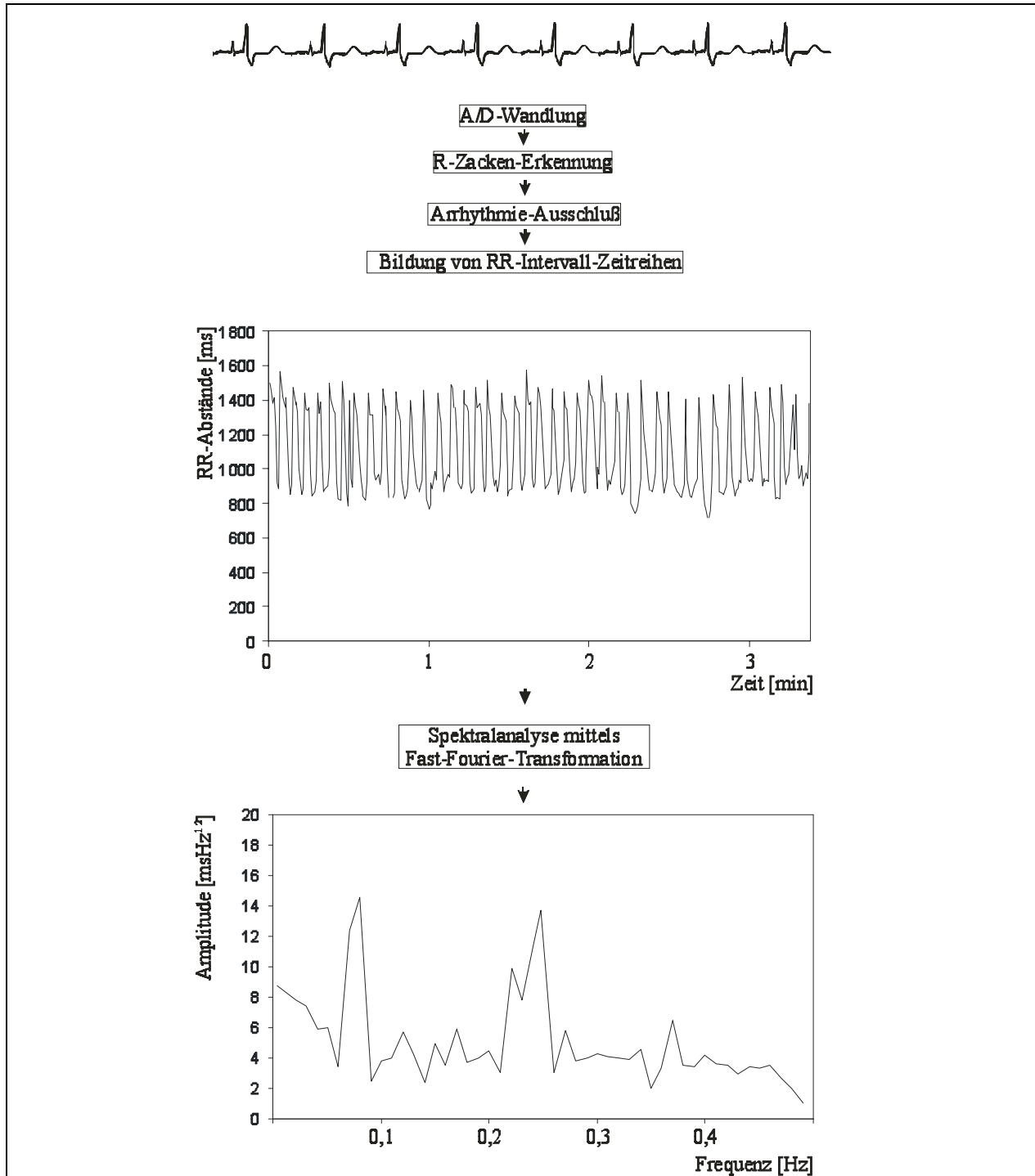
Die Stationarität ist eine mathematische Grundvoraussetzung für die Schätzung der Leistungsspektren. Eine stationäre Zeitreihe ist durch die Konstanz ihrer statistischen Parameter, wie z.B. des Mittelwertes und der Varianz gekennzeichnet. Da biologische Prozesse an sich instabil sind, sollte zumindest der gewählte Ausschnitt des zu analysierenden Signals die Stationaritätsbedingung erfüllen.

Artefakte in einer R-Impulsfolge ergeben sich aus fehlenden R-Zacken (z.B. durch fehlende R-Zacken-Triggerung) oder aus zusätzlichen Ereignissen innerhalb eines RR-Intervalles (z.B. durch eine hohe T-Wellen-Amplitude). Unter Benutzung eines Fehlererkennungsalgorithmus können alle RR-Intervalle, die kleiner oder größer z.B. der dreifachen Standardabweichung der mittleren Herzperiodendauer sind, als Artefakte definiert und interaktiv beseitigt werden. Mit dem sorgfältigen Anlegen der Elektroden kann die Häufigkeit von Artefakten gering gehalten werden. Die totale HRV steigt mit der Zahl der Artefakte an. Für die Spektralanalyse der HRV ist eine Umwandlung der diskontinuierlichen R-Impulsfolge (Punktprozess) in eine das Arrhythmieverhalten repräsentierende, äquidistant abgreifbare, kontinuierliche Zeitfunktion nötig (Abb.3.3).

Die Analyse der Frequenzeigenschaften des Herzens kann entweder über den klassischen Weg der Leistungsspektralanalyse in zwei Schritten erfolgen:

1. die Berechnung des Autokorrelationskoeffizienten und
2. die Fourier-Transformation der Autokorrelogramme

oder auf dem direkten Wege gewöhnlich mittels der Fourier-Transformation [24]. Weiterhin werden die sogenannte Sparse-Direct-Fourier-Transformation [32] und autoregressive Algorithmen benutzt (siehe auch Anhang D) [33].



**Abbildung 3.3:** Schematische Darstellung einer Methode zur Spektralanalyse der HRV Aus dem EKG werden durch den Computer die RR-Intervalle gemessen und als RR-Intervallreihe gespeichert. Daraus kann ein Herzfrequenzspektrum mittels z.B. Fast-Fourier-Analyse berechnet werden. Die Daten zeigen Patienten 1 bei Messung a im Intervall von 6,0s. Modifiziert nach [39].

Folgende Parameter wurden in den Holter-EKG's aus Autospektren der Herzfrequenzbewegungen gewonnen:

1. die spektralen Leistungen der
  - ultra-niedrigfrequenten Komponente  
(ULF, Leistung von 0,00 – 0,0033 Hz)
  - sehr niedrigfrequenten Komponente  
(VLF, Leistung von 0,0033 – 0,04 Hz)
  - niederfrequenten Komponente  
(LF, Leistung von 0,04 – 0,15 Hz)
  - hochfrequenten Komponente  
(HF, Leistung von 0,15 – 0,4 Hz)
2. und die Gesamtleistung (totale HRV oder Varianz der mittleren Herzfrequenz, Leistung von 0,00 – 0,4 Hz). Die Leistung von 0,00000 Hz (Gleichspannungskomponente) wird ausgeschlossen.

Die Frequenzgrenzen der Komponenten im HRV-Leistungsspektrum sind in den verschiedenen Holter-Systemen frei einzustellen und variieren je nach Autor. In der vorliegenden Arbeit ist mit den oben angegebenen Frequenzen gearbeitet worden, die auch international anerkannt sind [34; 35; 36; 49; 51; 53].

Mit Hilfe der autoregressiven mathematischen Algorithmen ist eine gute Trennung von eng benachbarten Rhythmen möglich: dies ist ein deutlicher Vorteil gegenüber der Fourier-Transformation.

Die Fläche unter der Kurve des HRV Spektrums entspricht der quadrierten Standardabweichung  $SD^2$  (Varianz) des analysierten Herzfrequenzsignals. Daher sind die Leistungswerte der einzelnen spektralen Komponenten quadrierte Größen. Wird ein sogenanntes Amplitudenspektrum aufgetragen, korreliert die Fläche unter der Kurve mit der Standardabweichung, (Quadratwurzel des Leistungsspektrums); der Vorteil dieser Transformation ist die anschaulichere Darstellung der Variabilität in [ms] oder [Herzschläge/min]. Die Variabilität einer Frequenzkomponente kann somit dargestellt werden als Leistung, Amplitude oder als relative Leistung bzw. relative Amplitude [30; 37]. Bei Sympathikusaktivierung bzw. Vagusblockade verschieben sich die Frequenzspektren zu

niedrigeren Frequenzen hin, bei Vagusaktivierung bzw. Sympathikusaktivierung werden sie zu höheren Frequenzen hin verschoben.

### 3.5.2 Berechnung von Kreisabbildungen der zwei und dreidimensional eingebetteten Herzschlaglängen

Die Reihe der Herzschlaglängen zeigt die atemabhängige Variation schon auf den ersten Blick. Kapitel 3.1.1 und 3.1.2 zeigen Berechnungen hinsichtlich des Frequenzverhaltens von Herzschlaglängen.

Ein anderes Konzept liegt der Berechnung von Kreisabbildungen zugrunde. Die Kreisabbildung beschreibt die dynamische Struktur des Systems allein unter Bezugnahme auf die zeitliche Entwicklung der kardiorespiratorischen Rückkopplungsschleife [38].

Eine etablierte Methode ist die Abbildung der Herzschlaglängen in sogenannten Kreisabbildungen, bei denen der diskrete Winkel  $\phi_i$  von seinem Vorgänger abhängt.

$$\phi_{i+1} = f(\phi_i) \quad (3.07)$$

Die Funktion  $f$  bildet die Menge aller Rotationswinkel auf sich selber ab. Die Kreisabbildung beschreibt die dynamische Struktur des Systems der gekoppelten Oszillatoren allein unter Bezugnahme auf die zeitliche Entwicklung des Oszillators. Dabei werden im konkreten Fall nur die Herzschlaglängen herangezogen und alle anderen Parameter ausgeblendet.

Als Aufpunkt der Winkel wird die mittlere Herzschlaglänge herangezogen. Die Wahl einer zweidimensionalen Einbettung bedingt daher die Filterung der Herzschlaglängen mit einem Hochpassfilter der Atemfrequenz als Grenzfrequenz. Eine Alternative bietet die Wahl einer dreidimensionalen Einbettung der Herzschlaglängen. Der Blick in Richtung der Raumdiagonalen des von drei aufeinanderfolgenden Herzschlaglängen aufgespannten Einbettungsraumes blendet die Langzeitdynamik aus.

Der Winkel der Polarkoordinaten des zweidimensionalen Einbettungsraumes mit der mittleren Herzschlaglänge als Aufpunkt bezieht zwei aufeinanderfolgende Herzschlaglängen ein:

$$\phi_i = \pi + \arctan\left(\frac{RR_{i+1} - \overline{RR}}{RR_i - \overline{RR}}\right) \quad (3.08)$$

Bei der Wahl der dreidimensionalen Einbettung kann die ungefilterte Zeitreihe der Herzschlaglängen verwendet werden. Dabei werden die Winkeltripel in eine Ebene projiziert, die durch folgende Koordinaten aufgespannt wird:

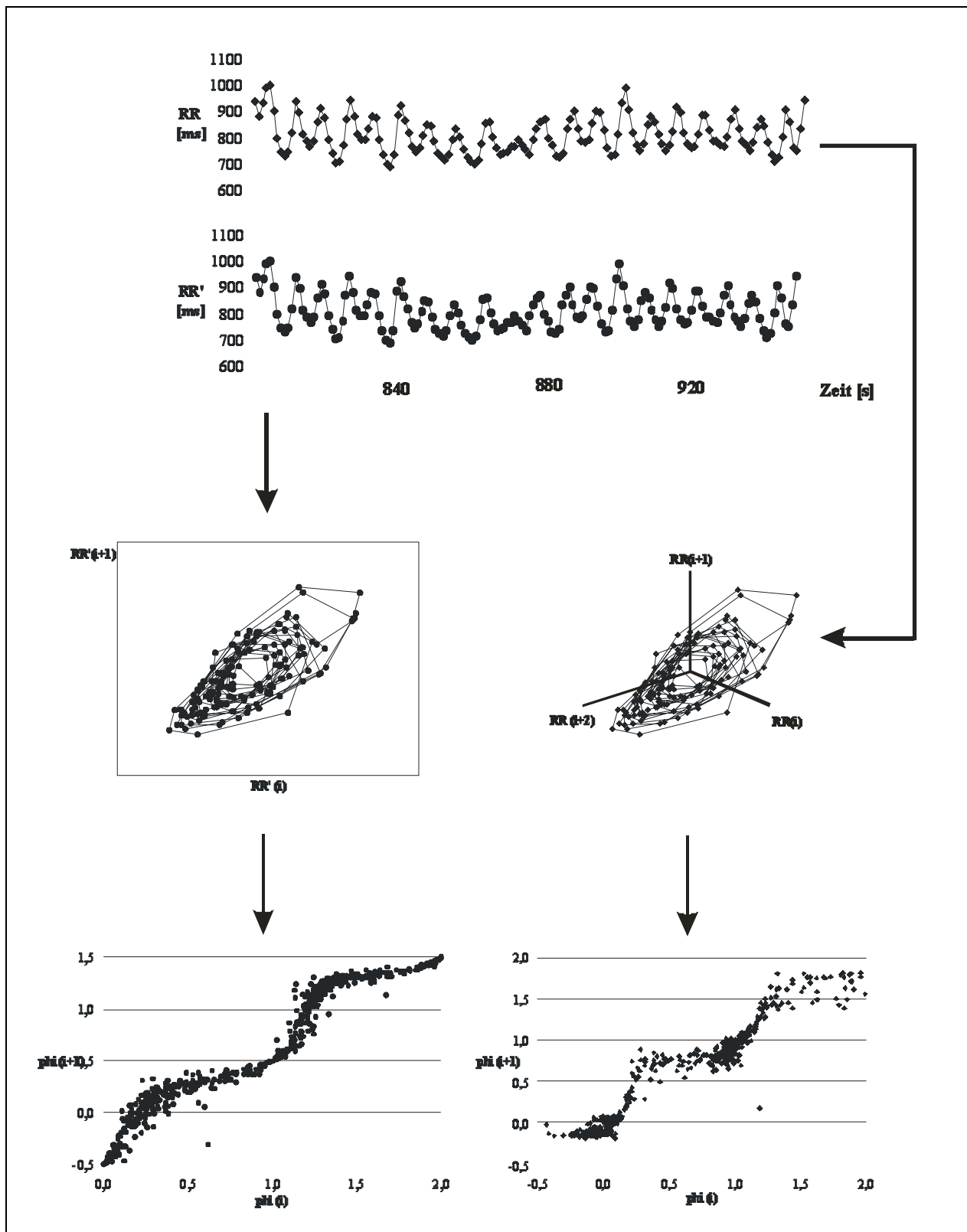
$$\begin{aligned} x_i &= \sqrt{\frac{1}{2}} \bullet (RR_{i+2} - RR_i) \\ y_i &= \sqrt{\frac{2}{3}} \bullet [RR_{i+1} - 0,5 \bullet (RR_i + RR_{i+2})] \end{aligned} \quad (3.09)$$

Hierbei wird der Polarwinkel bezüglich des Ursprungssystems des gewählten Koordinatensystems berechnet:

$$\phi_i = \pi + \arctan\left(\frac{y_i}{x_i}\right) \quad (3.10)$$

Auf die besonderen Eigenschaften einer arctan-Funktion wird an dieser Stelle nicht eingegangen. Hier sei auf die Fachliteratur verwiesen [40].





**Abbildung 3.4:** Weg von den registrierten Herzschlaglängen zu Kreisabbildungen. Die Daten der zweidimensionalen Einbettung sind hochpassgefiltert, mit der Atemfrequenz als Grenzfrequenz. Es fällt die stärkere deterministische Struktur der Kreisabbildungen bei dreidimensionaler Einbettung auf. In diese Einbettung gehen drei aufeinanderfolgende Herzschlaglängen ein. (Modifiziert nach [40])

### 3.5.2.1 Vergleichende Berechnungen der Kreisabbildungen

Die visuelle Exploration der Daten (Anhang A) zeigt eine deutliche Ähnlichkeit der Daten eines Probanden bei verschiedenen Messungen. Währenddessen sind die Kreisabbildungen zweier verschiedener Probanden unterschiedlicher. Dies kann mit dem Auge abgeschätzt werden. Man kann sogar Abbildungen großer und weniger großer Ähnlichkeit bezeichnen. Das folgende Kapitel legt Möglichkeiten dar, visuell erkennbare Ähnlichkeiten der Kreisabbildungen zu berechnen und in Zahlen zu fassen.

Zur Bestimmung der Ähnlichkeit zwischen Kreisabbildungen der aufgezeichneten Herzschlaglängen und Kreisabbildungen aus gleichverteilten Zufallszahlen werden die Abbildungen in ein Raster von 20 X 20 Rechtecken unterteilt. Das Raster wird jeweils so gewählt, dass gleich viele RR- Intervalle in jedem Rechteck liegen. Grundlage des Rasters ist in diesem Falle die Referenzverteilung der Zufallsdaten.

Die Kullbackinformation beschreibt nun den Informationsabstand beim Übergang von der Referenzverteilung  $p^0$  zu einer beliebigen Verteilung  $p$  (beide normiert) [39; 40]:

$$K(p, p^0) = \sum_i (p_i \bullet \ln \frac{p_i}{p_i^0}) \quad (3.11)$$

mit  $\ln(x) \geq 1 - \frac{1}{x}$  (3.12)

$\Rightarrow$   $K(p, p_0) = 0 \Leftrightarrow p = p_i^0 \text{ für alle } i$  (3.13)

Das bedeutet, für eine exakte Übereinstimmung der Daten wird der Wert der Kullbackinformation Null. Je unterschiedlicher die Ausprägungen, desto größer wird der Wert der Kullbackinformation als Maß für den Informationsabstand. Es lässt sich ein größerer Informationsabstand für die dreidimensionalen Kreisabbildungen von der Referenzverteilung finden als für die zweidimensionalen. Des weiteren vergrößert sich der Informationsabstand für Atemtakte zwischen 7 und 10 s. Die deterministische Struktur ist bei den auf der Basis der zweidimensionalen Einbettung berechneten Kreisabbildungen im Bereich von Taktatmungszeiten zwischen 7-10 s am größten, für die dreidimensionalen Einbettungen bei kürzeren Taktzykluszeiten ( $<7s$ ). Es lässt sich somit keine optimale Einbettung für verschiedene Taktatmungsfrequenzen bestimmen. Dies ist unter den Gesichtspunkten dieses Kapitels und der Kapitel 4.4.1 und 4.4.2 wichtig und lässt die Untersuchung verschiedener

kardiorespiratorischer Zyklen und Zykluszeiten zu. Welche von Bedeutung sind, lässt sich mit dem aktuellen Wissensstand nicht abschätzen.

Die Kullbackinformation ist anfällig gegen Vertauschung von  $p$  und  $p_i$ . Dies ist bei der Bestimmung von Ähnlichkeitsmaßen zwischen verschiedenen Kreisabbildungen von Bedeutung. Des weiteren eignet sie sich aufgrund der Voraussetzung:

$$p_i \neq 0 \Rightarrow p_i^0 \neq 0 \quad (3.14)$$

nicht als allgemeines Maß für die Ähnlichkeit zweier empirischer Verteilungen.

Es gilt:

$$K(p, p^0) = \sum_i (p_i \cdot \ln \frac{p_i}{p_i^0}) \neq \sum_i (p_i^0 \cdot \ln \frac{p_i^0}{p_i}) = K(p^0, p) \quad (3.15)$$

Folgende Definition beseitigt beide Schwierigkeiten:

$$K^s(p^1, p^2) = K(p^1, p^{12}) + K(p^2, p^{12}) = \sum_i \left( p_i^1 \cdot \ln \left( \frac{p_i^1}{p_i^{12}} \right) + p_i^2 \cdot \ln \left( \frac{p_i^2}{p_i^{12}} \right) \right) \quad (3.16)$$

mit 
$$p_i^{12} = \frac{1}{2} \cdot (p_i^1 + p_i^2) \text{ und } \sum_i p_i^1 = \sum_i p_i^2 = 1 \quad (3.17)$$

In Worten ausgedrückt beschreibt  $K^s(p^1, p^2)$  die Summe der Informationsabstände der beiden Verteilungen  $p^1$  und  $p^2$  von der normierten Summe über beide Verteilungen. Dieses Verfahren ist unempfindlich gegenüber der Verwendung verschieden langer Zeitreihen oder Zeitreihen mit unterschiedlicher Zahl an RR-Intervallen [39].



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Blutgasanalyse

Die gesunde Kontrollgruppe unterzog sich freiwillig einer arteriellen Blutgasanalyse unmittelbar vor und nach einer Taktatmungsmessung, um eine eventuelle Hyperventilation anzuzeigen. Hyperventilation kann unter Umständen die RSA verstärken und zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen führen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Analysen vor und nach dem Atemprotokoll. Man kann somit von einer Normoventilation während des Taktatmungsprotokolls ausgehen. Weiterhin wurden bei keiner der Analysen pathologische Werte gemessen (Tab. 4.1).

|                  | vor Taktatmung    | nach Taktatmung   |
|------------------|-------------------|-------------------|
| pO <sub>2</sub>  | 84,23 ± 9,65 mmHg | 84,47 ± 8,86 mmHg |
| pCO <sub>2</sub> | 38,30 ± 1,06 mmHg | 40,00 ± 0,80 mmHg |
| sO <sub>2</sub>  | 96,27 ± 0,39 %    | 96,10 ± 0,78 %    |
| PH               | 7,45 ± 0,01       | 7,43 ± 0,01       |

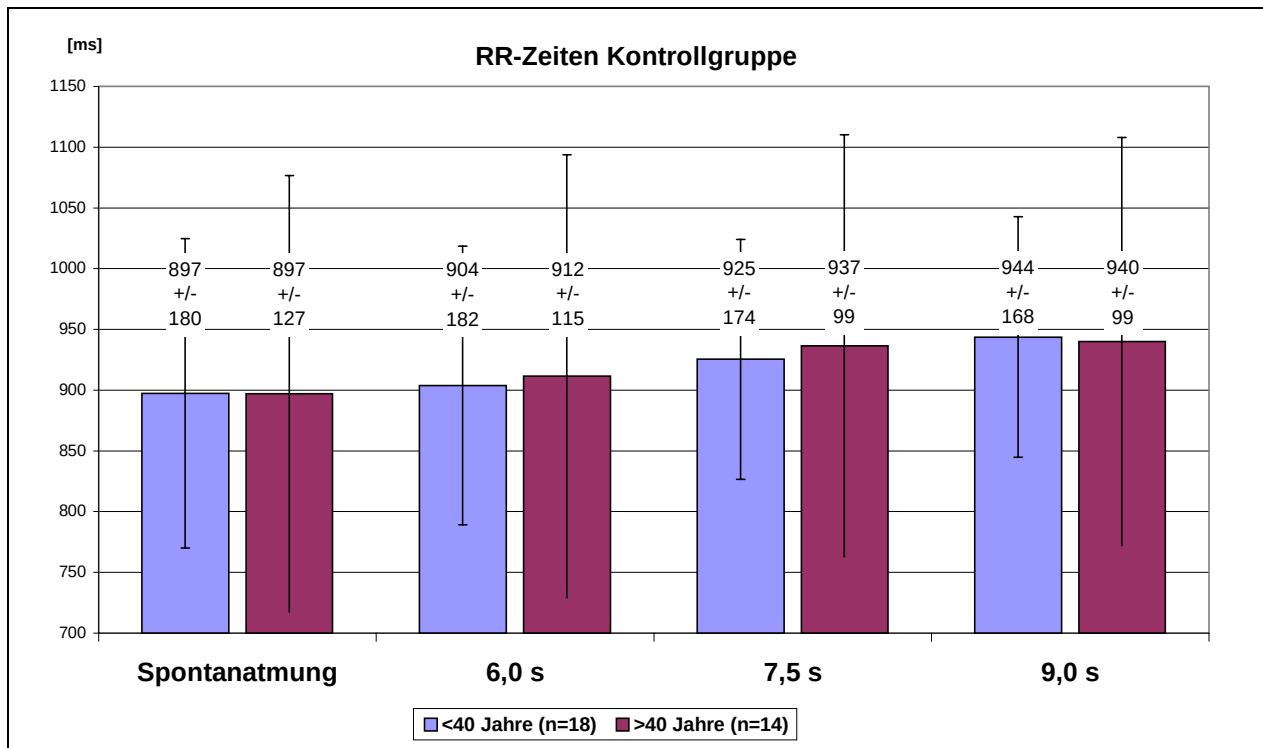
**Tabelle 4.1:** Die Werte, die nach dem Taktatmungsprotokoll erhoben wurden, unterscheiden sich nicht signifikant von den Ausgangswerten (p=n.s.).

### 4.2 RR-Zeiten

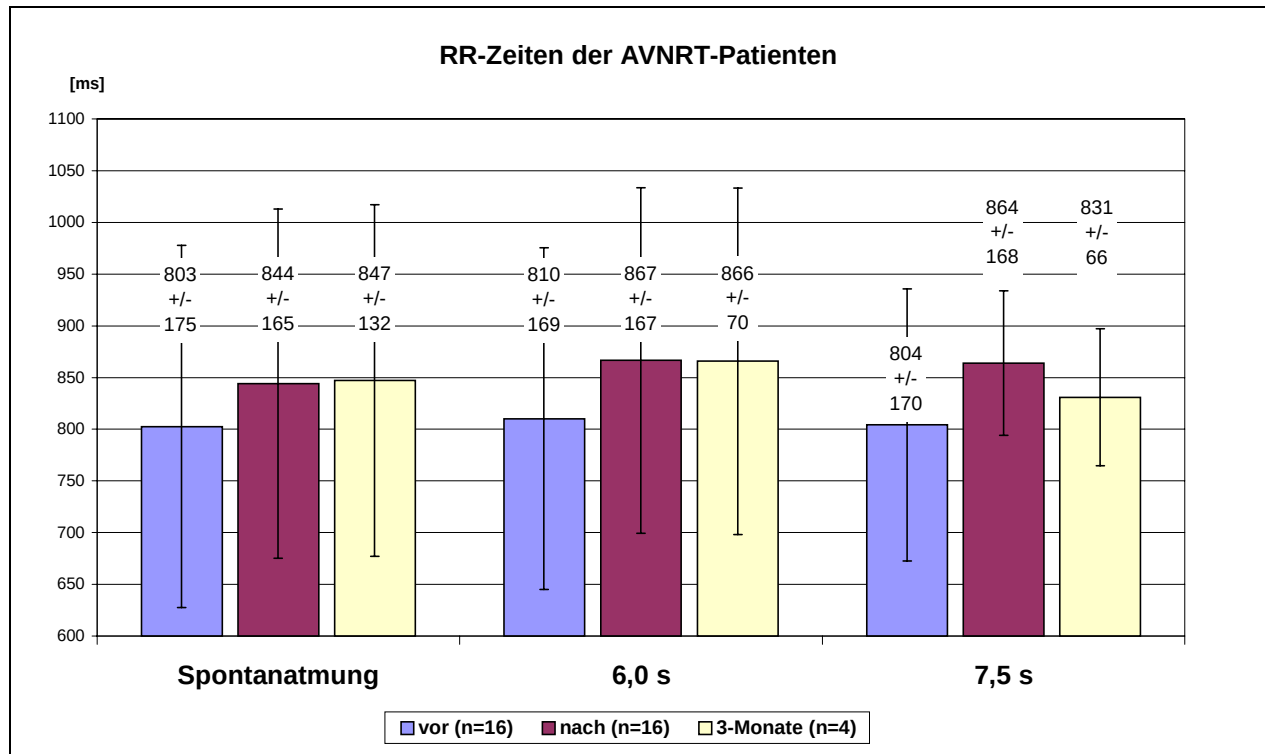
Die RR-Zeiten werden aus den Daten des MacLab ermittelt, die während den Taktatmungsprotokollen aufgezeichnet wurden. Sie repräsentieren die Zeit zwischen den elektrischen Signalen zweier Herzschläge. In Abbildung 4.1 und 4.2 sind die Mittelwerte der Herzschlaglängen für beide Altersgruppen der Kontrollgruppe und der Patientenpopulation für die verschiedenen Taktzeiten aufgetragen. Die RR-Zeiten steigen bei der Kontrollpopulation von 897 ms bei Spontanatmung auf 940 ms bei 9,0 s Taktatmung an (Abb. 4.1 und 4.2). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen bestehen nicht.

Bei der Patientengruppe wurden die Mittelwerte einen Tag vor und nach AV-Knotenmodulation sowie 3 Monate danach gegeneinander aufgetragen (Abb. 4.2). Vorher

liegen die RR-Zeiten nicht signifikant niedriger. Sie steigen von 803 ms auf 844 ms bei Spontanatmung, von 810 ms auf 867 ms bei 6,0 s Taktatmung und von 804 ms auf 864 ms bei 7,5 s Taktatmung an. Nach 3 Monaten liegen die RR-Zeiten mit 847 ms (Spontanatmung), 866 ms (6,0 s Takt) im Bereich der Werte unmittelbar nach AV-Knotenmodulation. Bei 7,5 s Taktatmung liegt der Mittelwert mit 831 ms im 3-Monats Follow-Up deutlich unter dem Mittelwert des ersten Tages nach der Behandlung (Abb. 4.2)



**Abbildung 4.1:** RR-Zeiten in Abhängigkeit von der Zyklusdauer eines Atemzuges (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Die RR-Zeiten steigen mit höherer Atemzykluszeit an (p: n.s.).



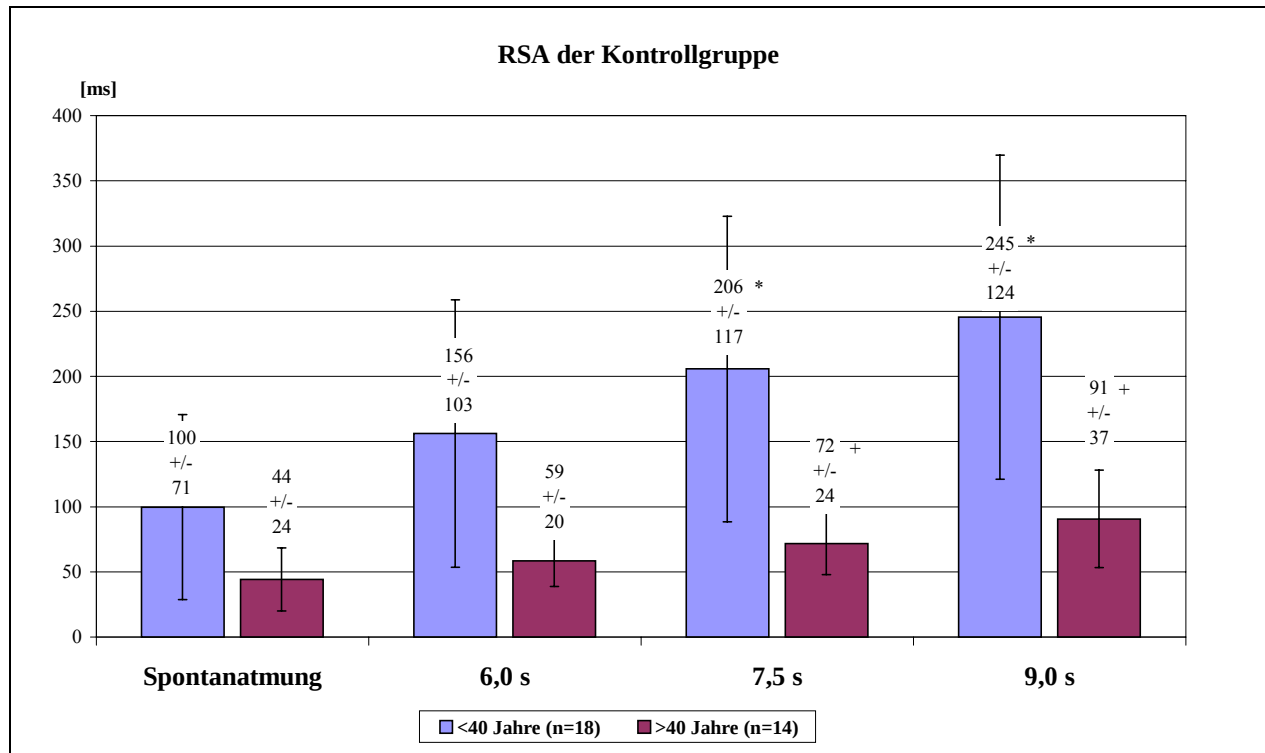
**Abbildung 4.2:** RR-Zeiten der Patientenpopulation (p: n.s.).

#### 4.3 Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)

Im Rahmen des Taktatmungsprotokolls wurde die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) ermittelt. Dazu wurde jedem Atemzug die längste und die kürzeste RR-Zeit zugeordnet und die Differenz als RSA des Atemzuges berechnet. Der Mittelwert der RSA über alle Atemzüge eines Atemtaktes ist für die Probanden und Patienten in den Abbildungen 4.3 und 4.4 aufgetragen.

Die in den Versuchen gemessene RSA schwankte beträchtlich und reichte von ca. 28 ms bis zu 560 ms. Auch die intraindividuelle Schwankungsbreite, das ist die Schwankung der RSA einzelner Probanden bei verschiedenen Messungen, war mit durchschnittlich 20% des jeweiligen Mittelwertes aller Messungen eines Probanden recht hoch. Mit zunehmender Länge des Atemzyklus steigt die RSA an und erreicht bei einem Atemtakt von 9s ihr Maximum. Die RSA der Gruppe >40 Jahre ist bei jedem Atemtakt signifikant niedriger als die RSA der Gruppe <40 Jahre. Des weiteren vergrößert sich die RSA mit steigender Zykluslänge und ist somit bei langsameren Atemfrequenzen sehr viel ausgeprägter als bei Spontanatmung. Für die Kontrollgruppe liegt bei 9s und 7,5s eine signifikant höhere RSA im Vergleich zur Spontanatmung vor (245 ms bei 9 s Atemtakt und 206 ms bei s Atemtakt der Gruppe <40 Jahre bzw. 91 ms (bei 9s) und 72 ms (bei 7s) der Gruppe >40 Jahre). Die Mittelwerte der

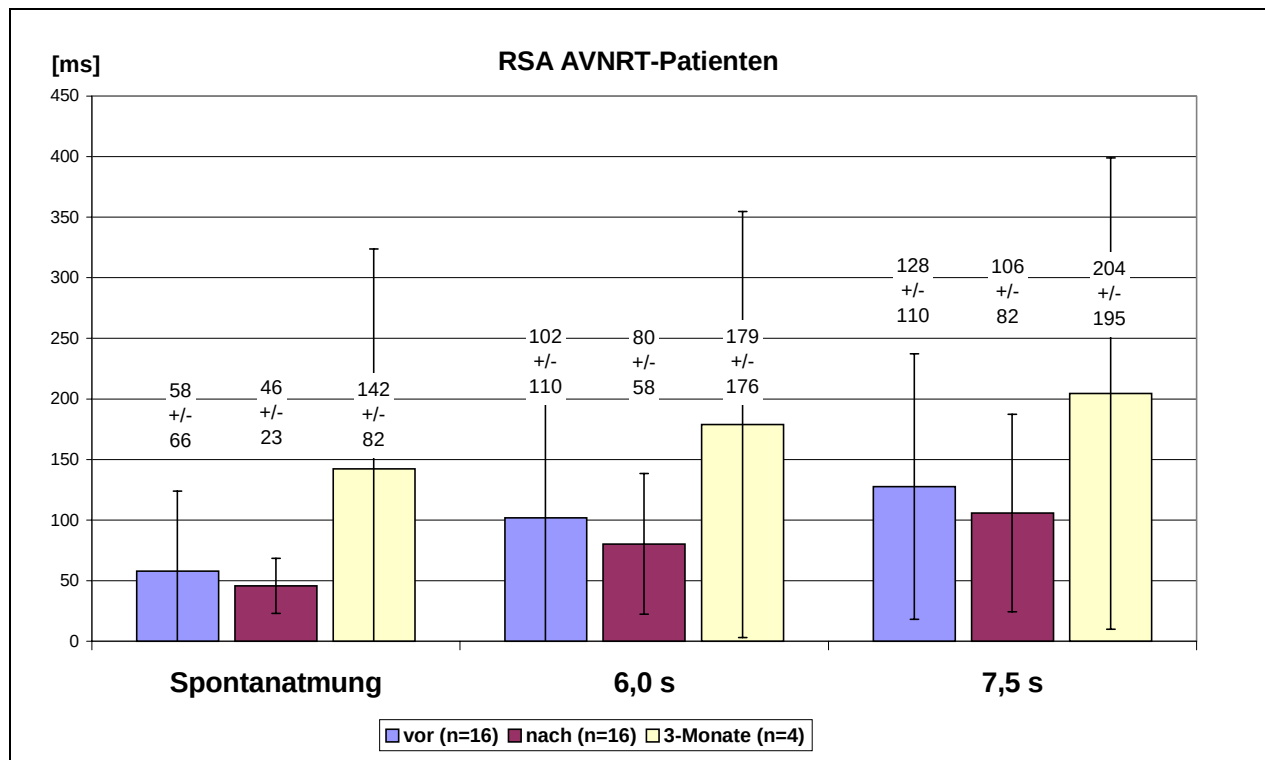
Standardabweichungen der RSA weisen signifikante Unterschiede auf. Dabei sind die Mittelwerte der Standardabweichungen der Gruppe >40 Jahre deutlich niedriger, als die der jungen Gruppe. Die junge Gruppe weist zum einen eine größere respiratorische Sinusarrhythmie auf, die zudem im Vergleich mehrerer Atemzüge größeren Schwankungen unterliegt, als die der Population >40 Jahre.



**Abbildung 4.3:** Die RSA steigt mit zunehmender Zyklusdauer. Die RSA der Gruppe >40 Jahre ist signifikant niedriger als die RSA der Gruppe <40 Jahre ( $p < 0,007$ ) (+; \*:  $p < 0,01$ , vergl. mit Spontanatmung).

Die Patientengruppe zeigt einen Abfall der RSA einen Tag nach AV-Knotenmodulation. Im 3-Monats-Follow up liegen die Mittelwerte der RSA deutlich höher als vor der Behandlung. Diese Werte sind allerdings aufgrund der großen Standardabweichungen nicht signifikant. Es fallen die signifikant ( $f < 0,01$ ) vergrößerten Standardabweichungen drei Monate nach der Behandlung im Vergleich zu den unmittelbar nach der Behandlung auftretenden Standardabweichungen auf.





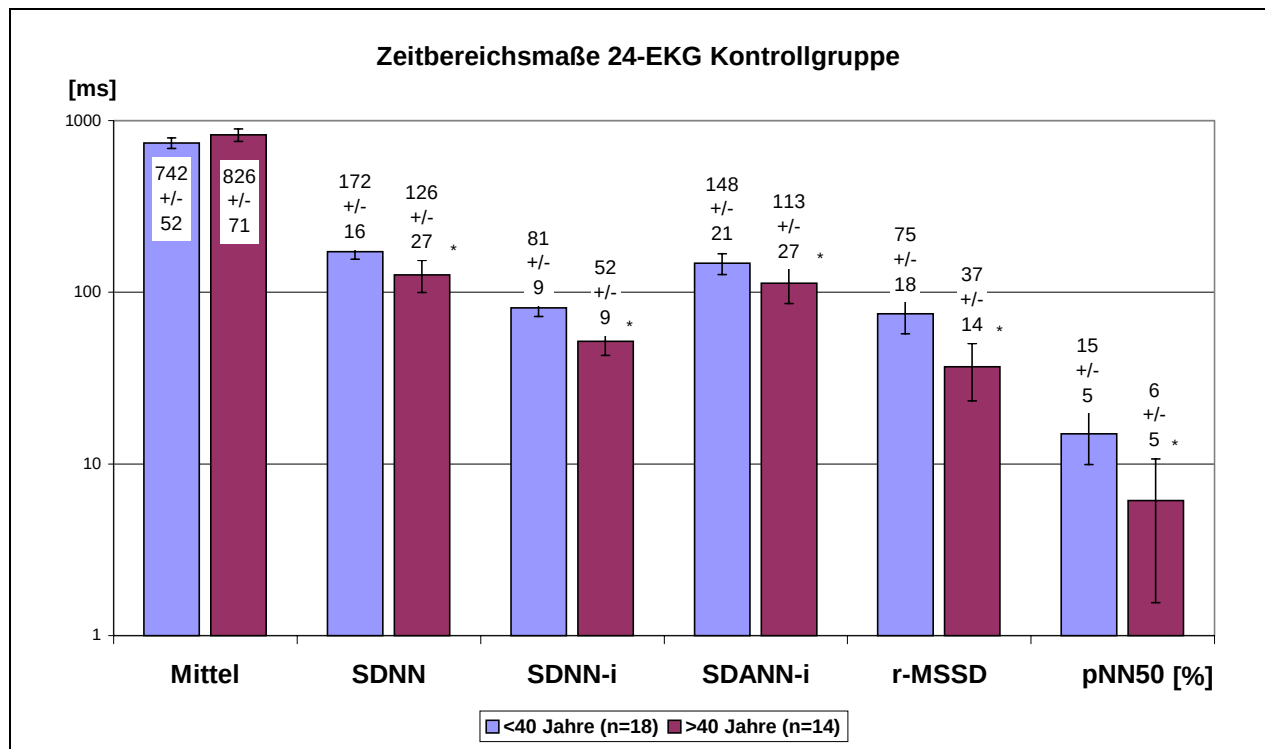
**Abbildung 4.4:** Nach AV-Knotenmodulation fällt der Mittelwert der RSA zunächst ab, um dann binnen drei Monaten anzusteigen (p: n.s.). Die Standardabweichungen sind 3 Monate nach AVNRT gegenüber einem Tag nach AVNRT signifikant ( $f < 0,01$ ) vergrößert.

## 4.4 Holter-EKG-Daten

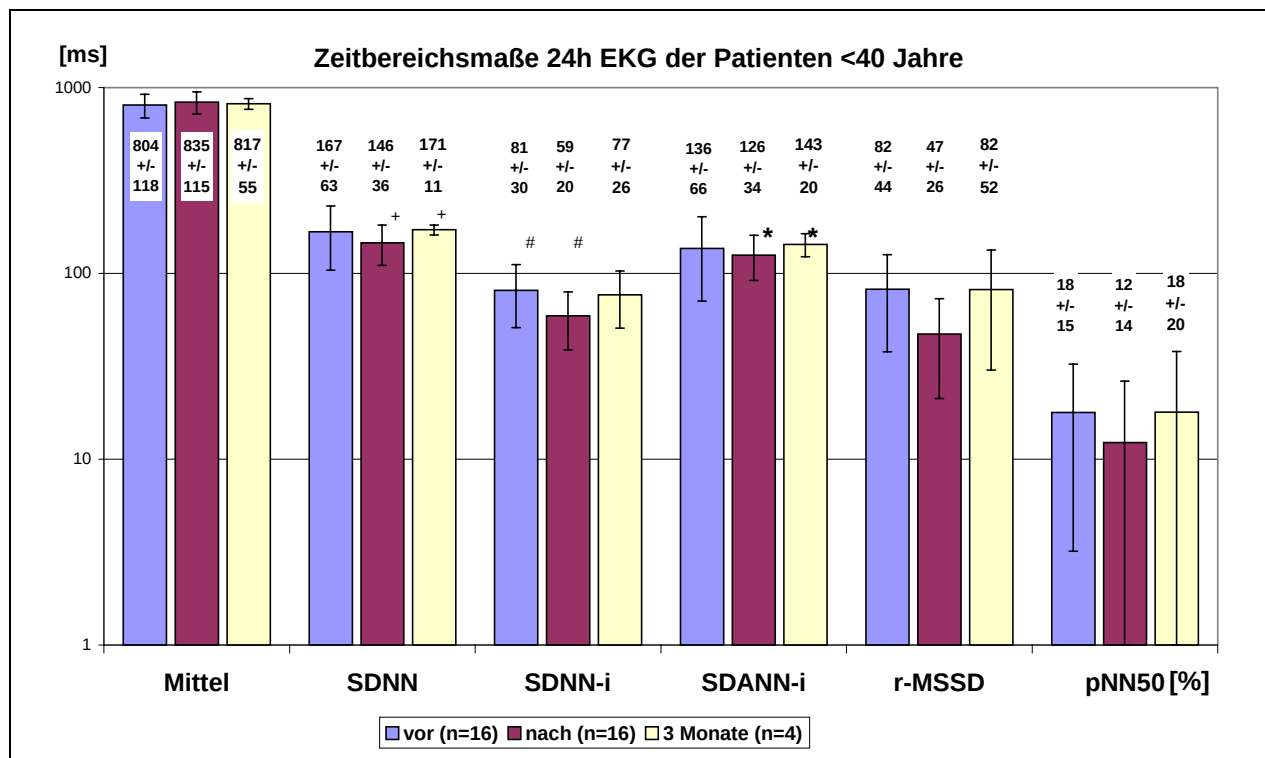
### 4.4.1 Zeitbereichsmaße in Holter-EKG

Die Holter-EKG-Aufzeichnungen der Probanden und Patienten wurden hinsichtlich der Herzfrequenzvariabilität, wie in Kapitel 3.3.1 beschrieben, ausgewertet.

Die Zeitbereichsmaße im 24-h Langzeit-EKG wurden für die Prüfpopulation bestimmt und die Daten für die Kontrollgruppe in den Gruppen jünger als 40 Jahre und älter als 40 Jahre, sowie vor und nach Ablation für die Patientengruppe zusammengefasst.



**Abbildung 4.5:** Zeitbereichsmaße im Holter-EKG, Kontrollgruppe. (\*:  $p < 0,05$ , verglichen mit <40)



**Abbildung 4.6:** Zeitbereichsmaße im Holter-EKG, Patientengruppe (+;#;\*:  $p < 0,05$ )

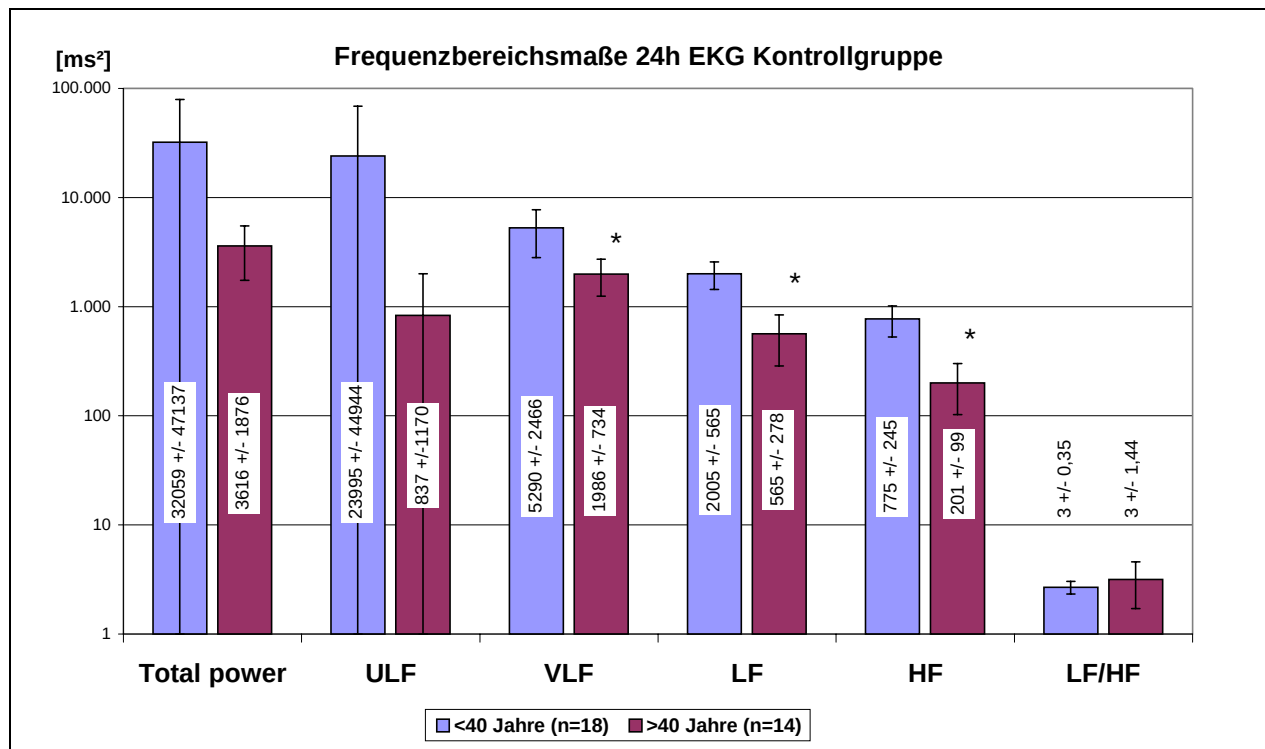
Die mittleren Herzschlaglängen zwischen beiden Altersgruppen der Kontrollgruppe zeigen keine signifikanten Unterschiede. Alle anderen Zeitbereichsmaße (SDNN, SDNN-i, SDANN-i, r-MSSD und pNN50) zeigen signifikant ( $p < 0,05$ ) niedrigere Werte für die Altersgruppe  $> 40$  Jahre.

Bei der Patientengruppe ändert sich die Herzfrequenz im Vergleich der Messungen nicht. Die Mittelwerte der Zeitbereichsmaße SDNN, SDNN-i, SDANN-i, r-MSSD und pNN50 sinken unmittelbar nach der Ablation ab, wobei nur die Unterschiede beim SDNN-i und dem r-MSSD signifikant sind. Im Drei-Monats-Follow-up liegen die Mittelwerte für die Zeitbereichsmaße SDNN, SDNN-i, SDANN-i, r-MSSD und pNN50 wieder im Bereich der Werte vor Ablation. Der Anstieg der Mittelwerte nach drei Monaten ist bei der SDNN signifikant.

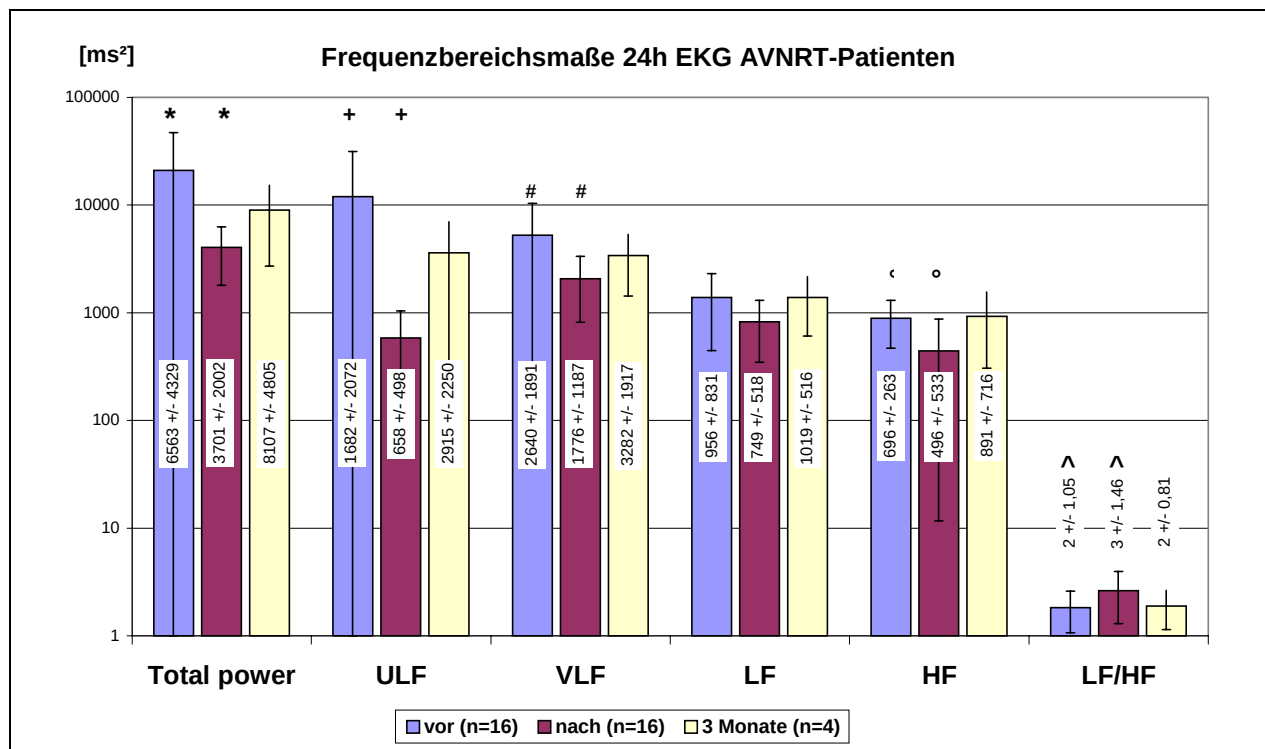
#### **4.4.2 Frequenzbereichsmaße in Holter-EKG**

Aus den Datensätzen der 24-h EKG wurden die Frequenzbereichsmaße mit Hilfe der Fourier-Analyse bestimmt und die Daten für die Kontrollgruppe in den Gruppen jünger als 40 Jahre und älter als 40 Jahre, sowie vor und nach Ablation für die Patientengruppe zusammengefasst.

Für die Kontrollgruppe zeigen die Frequenzbereichsmaße große, altersabhängige Reduzierungen der Leistung in allen Frequenzspektren: Das Gesamtleistungsspektrum (Total Power) reduziert sich von 32059 auf 3616  $\text{ms}^2$ , die ULF von 23995 auf 837  $\text{ms}^2$ , die VLF von 5290 auf 1986  $\text{ms}^2$ , die LF von 2006 auf 565  $\text{ms}^2$  und die HF von 775 auf 201  $\text{ms}^2$ . Die Unterschiede bei den VLF, LF und HF Komponenten sind signifikant ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung 4.7:** Frequenzbereichsmaße des 24-h EKG für die Kontrollgruppe (\*:  $p < 0,05$ , verglichen mit <40)



**Abbildung 4.8:** Frequenzbereichsmaße des 24-h EKG der Patientenpopulation (\*; +; #; °; ^:  $p < 0,05$ )

Bei der Patientengruppe fallen ebenfalls die Mittelwerte der Frequenzbereichsmaße unmittelbar nach Ablation ab, lediglich der LF/HF-Quotient steigt an, wobei die Unterschiede beim Gesamtleistungsspektrum, sowie den ULF, VLF und HF Komponenten und dem LF/HF-Verhältnis signifikant sind ( $p < 0,05$ ). Nach 3 Monaten steigen die Werte wieder an und unterscheiden sich nicht von den Werten vor der AV-Knotenmodulation.

#### **4.5 Kullbackinformationsmaße**

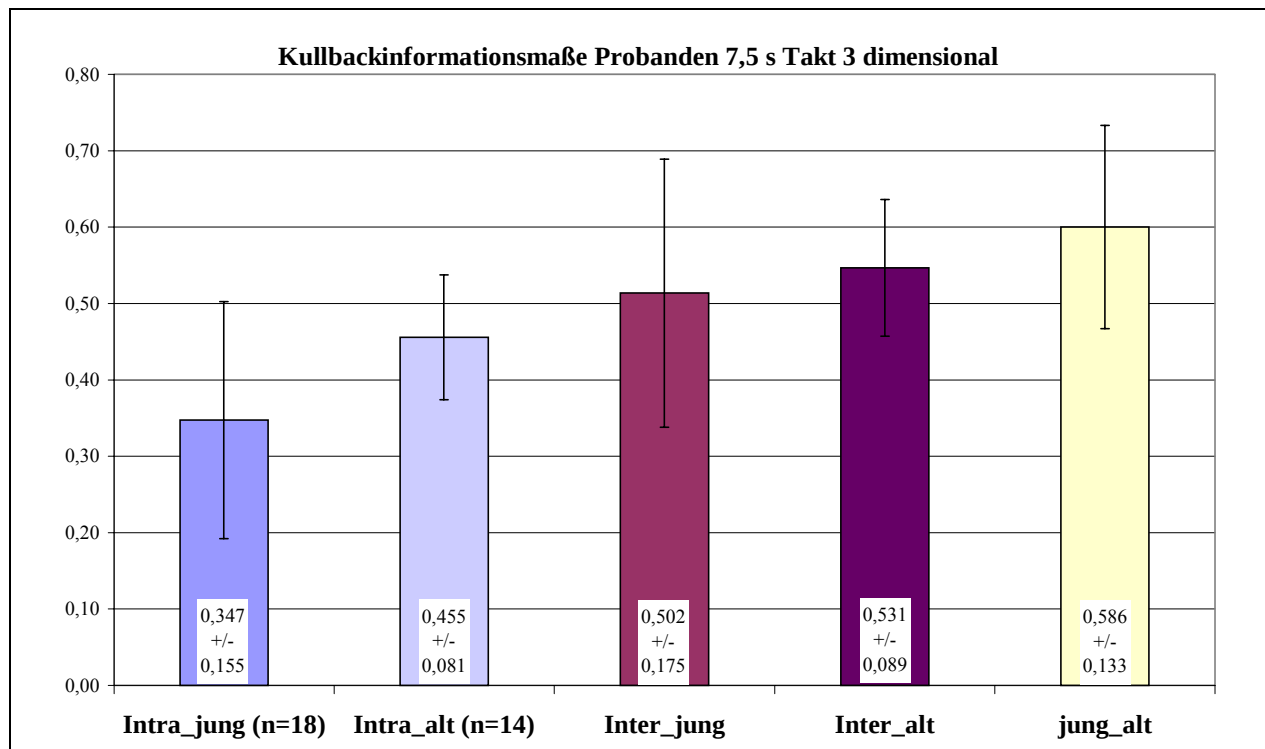
Die während der Taktatmungsprotokolle aufgezeichneten Herzschlaglängen wurden, wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, hinsichtlich der Kullbackinformation ausgewertet. Dabei wurden jeweils die Daten eines Meßprotokolles berücksichtigt und jeweils die zwei- und dreidimensionale Polarwinkeltransformation angewendet. Der dimensionslose Informationsabstand beschreibt dabei, wie stark sich die Probanden und Patienten voneinander unterscheiden. Grundsätzlich zeigen die Daten bei allen Atemtakte und beiden Polarwinkeltransformationen die gleichen Tendenzen, die Unterschiede der Mittelwerte der Kullbackinformation werden aber mit steigender Atemzykluszeit deutlicher und damit in höherem Maße signifikant.

##### **4.5.1 Kontrollgruppe**

In Abbildung 4.9 sind die Mittelwerte für die Probandengruppe bei einem Atemtakt von 7,5 s bei 3-dimensionaler Polarwinkeltransformation aufgetragen. Es wurden zwei Gruppen, (Alter  $< 40$  Jahre und Alter  $> 40$  Jahre), gebildet und der intraindividuelle Informationsabstand, der die verschiedenen Messungen eines Probanden an verschiedenen Tagen miteinander vergleicht, den interindividuellen Informationsabständen zwischen verschiedenen Probanden gegenübergestellt. (Werte bei Spontanatmung, 6s; 7,5s; und 9s für die 2- und 3-dimensionale Polarwinkeltransformation: s. Anhang B).

Die intraindividuellen Informationsabstände der jungen Probanden sind dabei signifikant kleiner als die der alten Probanden ( $0,347 \pm 0,155$  gegen  $0,426 \pm 0,081$ ;  $p < 0,002$ ).

Des weiteren sind die interindividuellen Informationsabstände zwischen verschiedenen Probanden einer Altersgruppe signifikant größer als die intraindividuellen Abstände ( $0,347 \pm 0,155$  gegen  $0,502 \pm 0,175$  bei der Gruppe  $< 40$  Jahre;  $0,426 \pm 0,081$  gegen  $0,531 \pm 0,089$  bei der Gruppe  $> 40$  Jahre;  $p < 0,002$ )



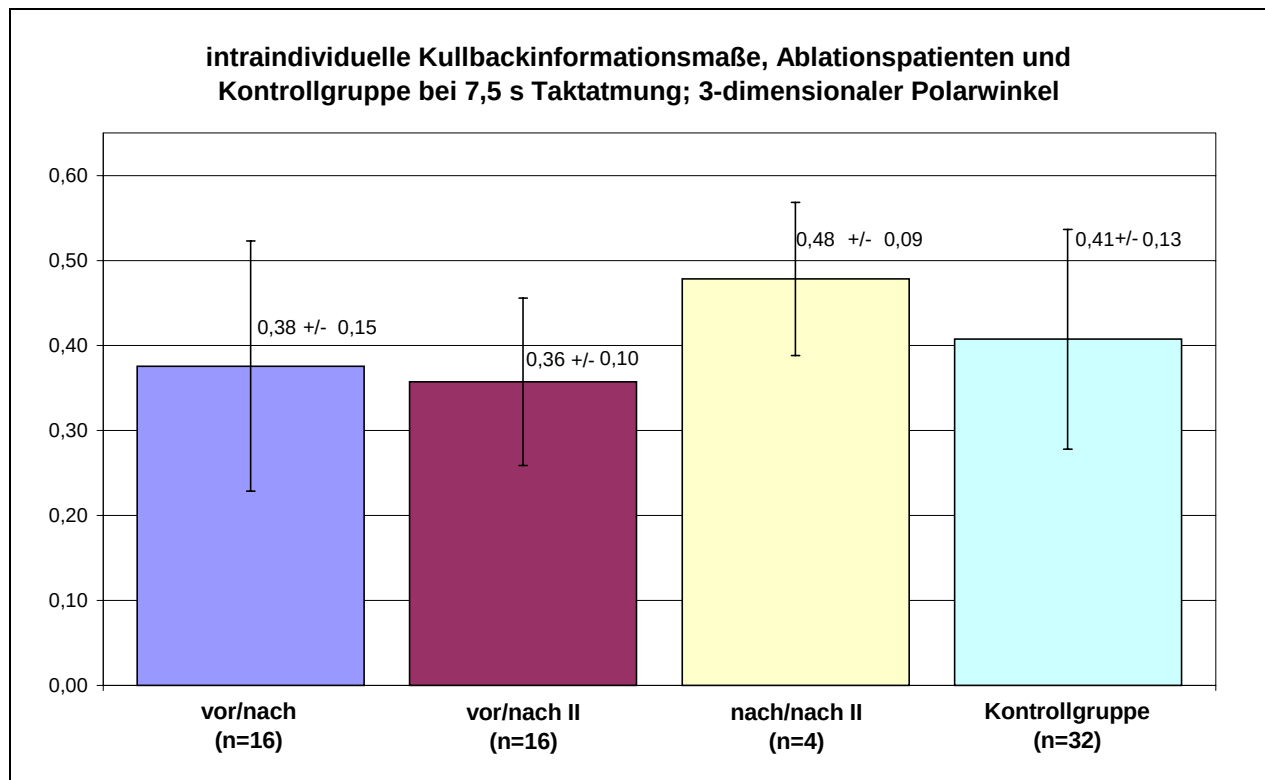
**Abbildung 4.9:** Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe bei 7,5 s Taktatmung und dreidimensionaler Polarwinkeltransformation. Zwischen allen Werten bestehen signifikante ( $p < 0,002$ ) Unterschiede.

Vergleicht man die Kullbackinformationsabstände der Gruppen gegeneinander, so sind diese besonders groß und liegen mit  $0,586 \pm 0,133$  signifikant über den Werten aller anderen Informationsabstände ( $p < 0,002$ ).

#### 4.5.2 AVNRT-Patienten

In Abbildung 4.10 sind die Mittelwerte der Kullbackinformationsmaße bei einem Atemtakt von 7,5 s und 3-dimensionaler Polarwinkeltransformation für die Kontroll- und Patientenpopulation aufgetragen (Werte bei Spontanatmung, 6 s; 7,5 s; und 9 s für die 2- und 3-dimensionale Polarwinkeltransformation: s. Anhang B).

Es wurden hier die intraindividuellen Maße der Kontrollgruppe denen der Patientengruppe gegenübergestellt. „Vor“ steht für die Daten der Messungen einen Tag vor Ablation, „nach“ für die Daten einen Tag nachher. „nach II“ repräsentiert die Daten drei Monate nach Ablation.



**Abbildung 4.10:** intraindividuelle Kullbackinformationsmaße der Patientengruppe verglichen mit den Werten der Kontrollgruppe bei 7,5 s Taktatmung. Die Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant ( $p = \text{n.s.}$ )

Die intraindividuellen Informationsabstände der Patientengruppe unterscheiden sich bei Taktatmung nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe. Für Spontanatmung liegen die Informationsabstände der Patientenpopulation allerdings gegenüber den intraindividuellen Informationsabständen der Kontrollgruppe signifikant niedriger ( $0,29 \pm 0,12$  gegenüber  $0,47 \pm 0,15$  bei der Gruppe jünger als 40 Jahre und  $0,30 \pm 0,11$  gegenüber  $0,50 \pm 0,15$  bei der Gruppe älter als 40 Jahre, Abb. C.1 und C.2). Bei Taktatmung ähneln die Polarwinkeltransformationen sich in einem Maß, das auch für die Kontrollgruppe als normal ermittelt wurde. Repräsentativ ist dies in Abbildung 4.9 und 4.10 dargestellt.

Hier unterscheiden sich die Mittelwerte der intraindividuellen Informationsabstände beim Vergleich zwischen Kontrollpopulation und Patienten einen Tag und drei Monate nach Ablation nicht signifikant. Insbesondere die Werte der Kullbackinformation beim Vergleich vor/nach und vor/nachII unterscheiden sich nicht signifikant von den bei der Kontrollpopulation ermittelten Werten der intraindividuellen Informationsabstände.





## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Einflüsse des Alterns auf das autonome Nervensystem und auf die Herzfrequenz zu untersuchen, sie mit Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität durch AV-Knotenmodulation zu korrelieren sowie die Auswertung von RR-Intervallen bei Taktatmung durch eine Polarwinkeltransformation mit den etablierten Standards, wie z.B. der respiratorischen Sinusarrhythmie oder Zeit- und Frequenzbereichsmaße im 24-h Holter EKG, zu vergleichen.

Es wurde gezeigt, dass die Polarwinkelabbildungen ein reproduzierbares intraindividuell stabiles Maß der kardiorespiratorischen Interaktion sind. Dabei wurden die Taktatmungsmessungen nicht durch forcierte Atemtätigkeit verfälscht.

Bei der Patientengruppe zeigen die Ähnlichkeitsmasse der Polarwinkeltransformationen keine Veränderungen der kardiorespiratorischen Synchronisation durch Katheterablation einer AVNRT an, einige Zeit- und Frequenzbereichsmaße des 24h-Holter-EKGs verändern sich allerdings nach AV-Knotenmodulation signifikant. 3 Monate nach der Behandlung sind diese Veränderungen im Holter-EKG nicht mehr nachzuweisen.

Die Blutgasanalysen wurden bei den Probanden der Kontrollgruppe unmittelbar vor- und nach Durchführung des Taktatmungsprotokolls durchgeführt, um forcierte Atmung (vergrößerte Atemzugvolumina, erhöhte Atemfrequenz) während der Untersuchung nachweisen zu können. Die Ergebnisse zeigten keinerlei Unterschied zwischen beiden Messungen für die erhobenen Werte (pH, pCO<sub>2</sub>, sO<sub>2</sub>). Somit konnte übermäßige Hyperventilation ausgeschlossen werden. Forcierte Atemtätigkeit vergrößert durch größere intrathorakale Druckamplituden die RSA und damit auch die atemabhängige Herzfrequenzvariabilität. Zur Verminderung der Störungen durch unterschiedliche Atemzykluszeiten und damit verschiedene Atemfrequenzen atmeten die Patienten nach einem Taktgeber.

Die Mittelwerte der RR-Zeiten der beiden Kontrollgruppen unterscheiden sich sowohl bei Spontanatmung, als auch bei Taktatmung mit verschiedenen Atemtakten nicht voneinander. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen aus Untersuchungen, die auf diesem Gebiet an liegenden Patienten durchgeführt wurden [42; 43].

Auch bei der Patientengruppe unterscheiden sich die Mittelwerte der RR-Zeiten bei Spontan- und Taktatmung vor und nach der AV-Knotenmodulation nicht signifikant voneinander. Allerdings fallen die im Vergleich zu den Nachuntersuchung höheren Herzfrequenzen am Tage vor der Behandlung auf, die sehr wahrscheinlich auf Sympathikusaktivierung etwa durch psychischen Stress (Angst, Sorge vor der Behandlung, Tag der Aufnahme etc.) zurückgeführt werden können. Hierfür spricht nicht zuletzt die Tatsache der nach AV-Knotenmodulation gleichbleibenden Herzfrequenzen auch in der 3-Monats-Kontrolle.

Es ist bei älteren Probanden zu erwarten, dass ein Übergang vom Liegen zum Stehen u.a. aufgrund von Gefäß- und Geweberschlaffung, eine größere sympathische Aktivierung nach sich zieht, als das bei jüngeren Probanden der Fall ist. Dies führt bei generell kleineren Herzfrequenzvariabilitäten zu einer Verlagerung der sympathovagalen Balance zugunsten des Sympathikus [43]. Aus diesem Grunde ist zur möglichst störungsfreien Messung des Aktivierungsgrades des autonomen Nervensystems eine liegende Position vorzuziehen. Eine stehende Position hat den Nachteil einer Sympathikusaktivierung mit gesteigerten Herzfrequenzen und Verlagerung der Herzfrequenzvariabilitätsmaße zugunsten höherer Frequenzen, die vermehrt sympathische Aktivierung anzeigen [43]. Da diese Effekte alterabhängig sind [43] und damit auch individuelle Unterschiede aufweisen, ist die Messung im Liegen als störungsfreier anzusehen.

Die während des Taktatmungsprotokolls aufgenommene RSA-Amplitude steigt mit zunehmender Zyklusdauer an und liegt in der Kontrollgruppe bei Atemzyklen von 7,5s und 9s sowohl bei der Probandengruppe älter als 40 Jahre als auch bei der Probandengruppe jünger als 40 Jahre signifikant höher als bei Spontanatmung. Diese Beobachtung korreliert mit den Ergebnissen anderer Arbeiten [39]. Die RSA-Amplitude erreicht bei ca. 9s Atemtakt ein Maximum und fällt danach wieder ab. Die RSA wird allgemein als sympathisch und parasympathisch modulierte Aktivierung des autonomen Nervensystems angesehen [04]. Vermutlich spielen die Verzögerungszeiten der zentralnervösen Verschaltung autonomer, in diesem Falle vagaler Nervenbahnen eine große Rolle [16; 17; 18; 19]. Des Weiteren sind die Amplituden der RSA für die ältere Probandengruppe bei jedem Atemtakt signifikant kleiner als für die jüngere Probandengruppe, ebenso sind die Standardabweichungen der RSA erheblich geringer. Auch diese Beobachtung lässt sich durch eine verminderte Herzfrequenzvariabilität im Alter erklären. In der Herzfrequenzanalyse des 24-h-EKG ist der Atemtakt als Peak normalerweise bei 0,2-0,15 Hz erkennbar, was einer physiologischen

Spontanatmungsfrequenz von 5-7 Atemzügen/Minute entspricht. Durch Taktatmung ist dieser Peak auf die jeweilige Atemfrequenz verschieblich [04].

Für die Patientengruppe ist eine Verminderung der RSA-Amplitude einen Tag nach AVNM und ein Wiederanstieg der RSA-Amplitude nach 3 Monaten ersichtlich. Allerdings sind die Unterschiede der RSA-Amplituden vor und nach der AV-Knotenmodulation nicht signifikant. Des weiteren ist die Standardabweichung der RSA-Amplitude nach 3 Monaten signifikant höher, als unmittelbar nach und vor AVNM. Diese Unterschiede sind mit steigender Atemzyklusdauer ausgeprägter als bei Spontanatmung. Die Daten deuten zum einen auf eine erhöhte Herzfrequenzvariabilität unter Taktatmung hin, zum anderen sinkt die RSA-Amplitude nach AVNM ab, um nach 3 Monaten höhere Werte zu erreichen. Die kurzzeitige Verminderung der Herzfrequenzvariabilität kann auch in der Herzfrequenzanalyse des Holter-EKG nachgewiesen werden, allerdings erreichen die Variabilitätsmaße im Zeit- und Frequenzbereich nach 3 Monaten keine höheren Werte, als vor AVNM. Die RSA-Amplitude als Marker für parasympathische Aktivität ist relativ unspezifisch [04] und spiegelt nach Meinung einiger Autoren [06] eine gemischt sympathisch und parasympathisch modulierte Steuerung der Herzfrequenz wieder. Diese Sichtweise wird durch die in Kapitel 2 vorgestellten neuronantomischen Zusammenhänge unterstützt. Die im Holter-EKG gemessenen Variabilitäten allerdings erreichen nach drei Monaten wieder Werte, die sich von denen vor AVNM nicht signifikant unterscheiden. Die Diskrepanz zwischen RSA und den Werten der Herzfrequenzanalysen kann zum einen bedingt sein durch verstärkte psychische Einflüsse auf die RSA-Amplitude während Taktatmungsuntersuchung oder auch durch die hier verwendete Datenverarbeitung der RR-Intervalllängen.

Die während des Taktatmungsprotokolls aufgenommenen RR-Intervalle wurden, wie in Kapitel 3 beschrieben, gefiltert und die Polarwinkeltransformation berechnet sowie grafisch aufgetragen. Die so gewonnenen Polarwinkelabbildungen wurden hinsichtlich ihrer Ähnlichkeit mit Hilfe einer modifizierten Form des Kullbackinformationsmaßes untersucht. Bezüglich der so gewonnenen Vergleiche der Abbildungen der Polarwinkeltransformationen können folgende Aussagen getroffen werden:

Die intraindividuellen Unterschiede der Polarwinkeltransformierten als ein Indikator der Reproduzierbarkeit der Messungen sind allesamt kleiner als die interindividuellen Unterschiede. Weiter sind die Polarwinkeltransformationen zwischen verschiedenen Probanden der älteren Gruppe unähnlicher, als zwischen Probanden der jüngeren Gruppe.

Es wurde gezeigt, dass sich die Polarwinkeltransformationen zwischen den verschiedenen Probanden der älteren Gruppe mehr unterscheiden, als zwischen verschiedenen Probanden der jungen Gruppe. Die Daten der Holter-EKGs zeigen eine altersabhängige Verminderung der Herzschlagvariabilität im Zeit- und Frequenzbereichsmaß. Diese Beobachtung deckt sich mit den Angaben der Literatur [44; 45; 46; 47; 48; 49; 50; 51]

Des Weiteren ist aus der Literatur bekannt, dass die intraindividuellen Schwankungen der Herzschlaglängenvariabilitätsmaße im Durchschnitt sehr hoch ist [42]. Die Kullbackinformation zeigt in der Kontrollgruppe somit ein ähnliches Verhalten, wie die Herzfrequenzanalyse des Holter-EKG. Allerdings beschreibt die Kullbackinformation relative Ähnlichkeiten, ohne absolute Werte zu liefern. Somit kann keine Aussage getroffen werden, in welche Richtung die altersabhängigen Veränderungen der Polarwinkeltransformationen tendieren, deren Ausprägung durch die Kullbackinformation beschrieben wird. Es liegt jedoch letztendlich die atemabhängige Herzfrequenzvariabilität zugrunde, die in ihrer atemzyklischen, regelmäßigen Form beschrieben wird und bei der Atemfrequenz und Langzeittrends durch Projektion ausgeblendet werden. Die subjektive Ähnlichkeit bzw. der Unterschied der Polarwinkelabbildungen, der mit Hilfe der Kullbackinformation quantifiziert wird, beschreibt den Unterschied zweier Messungen.

Bei den AVNRT-Patienten weisen die Daten der Holter-EKG-Aufzeichnungen auf eine vorübergehende Verminderung der Herzfrequenzvariabilität nach AV-Knotenmodulation hin. Die Werte erreichen 3 Monate nach der Behandlung allerdings wieder das Ausgangsniveau. Dies weist auf eine temporäre Beeinflussung der autonom gesteuerten Variabilität der Herzfrequenz in den untersuchten Frequenzspektren hin. In der Arbeit von Stavroula et al. [55] werden diese Veränderungen nach AV-Knotenmodulation ebenfalls beobachtet. Hier zeigt sich in Abhängigkeit vom HF-Abgabeort (AV-Knotenmodulation, Ablation einer posteroseptalen Leitungsbahn und Ablation einer linkslateralen Leitungsbahn) eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität. Dabei gibt es verschiedene Ansichten über die Art der Innervationsstörungen durch Katheterablation. Sowohl die Störung vagaler Einflüsse [53], wie auch die Veränderung sympathischer Innervation wird beschrieben [54]. Bei AV-Knotenmodulation vermindern sich SDANN, SDNN-i, LF band und Total Frequency-Band (TF) über alle Leistungsbereiche.

Bei der posteroseptalen Ablation wurde eine Verminderung von SDNN, SDANN sowie des LF-, HF- und des TF-Bandes beobachtet.

Die linkslaterale HF-Applikation zeigte keine signifikante Auswirkung auf die Herzfrequenzvariabilität.

Bei den Patienten, die an den Studien zur vorliegenden Arbeit teilgenommen haben, wurde ausnahmslos eine AV-Knotenmodulation durchgeführt, so dass die beobachtete Verminderung der Herzfrequenzvariabilität sich mit den Literaturangaben deckt. Die hier vorliegenden Zahlen weisen allerdings auf eine deutlichere Verminderung mehrerer Parameter hin, als in der zitierten Arbeit. Zum einen liegt das an differenten Maßzahlen, in der vorliegenden Arbeit wurde die allgemein gültige Maßeinheit der Frequenzspektren in  $\text{ms}^2$  gewählt [52], die zu höheren Zahlenwerten führt, zum anderen steigen die Frequenzspektren im späteren Verlauf nach AVNM wieder an, so dass eine Messung, die später als 1 Tag nach der Behandlung durchgeführt wird, zu Werten führen kann, die bereits wieder höher als unmittelbar nach der Modulation sind. Die höheren Patientenzahlen in der vorliegenden Arbeit (16 gegenüber jeweils 10) sorgen ihrerseits dafür, einige Parameterdifferenzen signifikant werden zu lassen. Die Kullbackinformationsmaße, die die Polarwinkeltransformationen der Patienten vor und nach AV-Knotenmodulation vergleichen, zeigen keine signifikanten Unterschiede, so dass hier kein Einfluss auf die vegetative Innervation nachgewiesen werden kann. Die Ähnlichkeiten liegen bei Taktatmung im Bereich derer der Kontrollgruppe. Bei Spontanatmung zeigt der Vergleich der Polarwinkeltransformationen sogar eine größere Ähnlichkeit zwischen den intraindividuellen Messungen eines Patienten vor und nach Ablation einer AVNRT, als zwischen den intraindividuellen Vergleichen der Kontrollgruppe. Dies liegt zum Teil an den kürzeren Untersuchungsintervallen. Bei Taktatmung wird das Variationsmaß der Atemfrequenz, wie es bei Spontanatmung auftritt, weitgehend minimiert. Damit ist die spontane Atemfrequenz ein möglicher Grund der größeren Ähnlichkeit bei Spontanatmung vor- und nach AVNM. Bei Taktatmung zeigen die in der gleichen Messreihe durchgeführten Messreihen keine größere Ähnlichkeit zwischen den Messungen vor und nach AV-Knotenmodulation im Vergleich zu den intraindividuellen Messungen der Kontrollgruppe.

Die Verbindung der Aussagen hinsichtlich temporär verminderter Herzfrequenzvariabilitäten bei unverändert gebliebenen Kreisabbildungen vor und nach AV-Knotenmodulation deutet auf eine differente Erfassung autonomer Parameter durch die Polarwinkeltransformation im Vergleich zur Auswertung des 24-h Holter EKG hinsichtlich der Herzfrequenzvariabilität hin. Hier ist vor allem die signifikante Verminderung des HF-Bandes als Ausdruck einer verminderten vagalen Komponente und die damit einhergehende signifikante Erhöhung des LF/HF-Quotienten zu nennen. Durch die hochfrequente Stromabgabe kommt es zu einer Veränderung der vagalen anatomischen Innervationsstrukturen, die als sogenannte „fat pads“ [56] subepicardial gelegen sind. Ein signifikant verminderter sympathischer Einfluss

(Verminderung des LF-Bandes) z.B. lässt sich dagegen in den vorliegenden Daten nicht nachweisen. Die Polarwinkeltransformation weist im Gegensatz zur temporären Verminderung der Herzfrequenzvariabilitäten keine Unterschiede auf. Damit zeigt sie bei AV-Knotenmodulation schon 1 Tag nach der Behandlung den temporären Charakter einer Alteration der autonomen Innervation. Diese Aussage ist mit Hilfe des Holter-EKG erst später zu treffen. Da in dieser Arbeit die Messungen recht genau 3 Monate nach der Modulation stattfanden, kann eine Aussage zum zeitlichen Verlauf der Normalisierung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter nicht präzisiert werden.

Das in dieser Arbeit verwendete System zur Messung von Indikatoren des autonomen Nervensystems ist eine Weiterentwicklung existierender Geräte und Methoden zur Messung des autonomen Tonus, die Herzfrequenz, Blutdruck und Hautwiderstand während Taktatmung, Valsalva-Manövern, im Sitzen, Liegen und Stehen sowie bei Orthostase messen und diese Parameter auswerten. Die Frequenzanalyse des 24-h EKG's ist zur Zeit eine einfach zu installierende Methode, die sich in fast jedes System zur Auswertung von Langzeit EKG's integrieren lässt und damit im wesentlichen nur von der verwendeten Software abhängig ist. Sie lässt sich auch nachträglich in eine bestehende Infrastruktur zur Holter-EKG-Auswertung einbinden. Langzeit-EKG-Messplätze sind zahlreich vorhanden und erfordern einen geringen personellen und technischen Aufwand.

Die vorliegende Arbeit hat den Vorteil der Berechnung von Polarwinkeltransformationen und Kullbackinformation gegenüber den eben beschriebenen Methoden gezeigt: sie ist gegenüber tages- und tageszeitabhängigen Schwankungen unempfindlicher und scheint zwischen bleibenden strukturellen Veränderungen und kurzzeitigen Modulationen des autonomen Nervensystemes unterscheiden zu können. Hierfür spielt offensichtlich die Lage der Herzschläge in den verschiedenen Phasen des Atemzyklus die weitaus größere Rolle, als die Ausprägung von Frequenzschwankungen.

Das Probandenkollektiv wurde unter Berücksichtigung der Altersstruktur rekrutiert. Dabei wurde auf eine möglichst homogene Verteilung von männlichen zu weiblichen Probanden in beiden Altersgruppen, sowie eine möglichst gleiche Zahl an Probanden jünger als 40 und älter als 40 Jahre geachtet. Es bestehen allerdings in beiden Altersgruppen Limitationen bezüglich der Probandenrekrutierung. Es fanden sich viele Patienten zwischen 20 und 30 Jahren zu den Messungen bereit, so dass diese Altersgruppe im Kollektiv jünger als 40 Jahre leicht überrepräsentiert ist. In der Altersgruppe größer 40 Jahre findet man hingegen mit

zunehmendem Alter weniger kardiopulmonal gesunde Probanden, dies ist ein Grund der hier vorliegenden Unterrepräsentation der Altersgruppe zwischen 70 und 80 Jahren. Die Inhomogenitäten der Altersverteilung der Probanden wurden durch die Gruppierung in jünger und älter als 40 Jahre teilweise kompensiert.

Nachteilig ist weiterhin bei den in Kapitel 3 vorgestellten Auswertungsmethoden die mangelnde Aussagekraft eines absoluten Wertes. Die Polarwinkeltransformation und die Kullbackinformation sind vergleichende Werte, die subjektive Empfindungen von Ähnlichkeiten der Kreisabbildungen in Zahlen fassen. Es ist damit immer ein Vergleich mindestens zweier Kreisabbildungen nötig, um eine Aussage zu treffen. Dies setzt voraus, einen Vergleichspool anzulegen, um Veränderungen von der Norm sichtbar machen zu können. Trotz dieser Einschränkungen können Polarwinkeltransformation und Kullbackinformation die nichtinvasive Messung von Vorgängen und Aktivierungszuständen im autonomen Nervensystem verbessern und die Aussagen über Sympathikotonus und Parasympathikotonus präzisieren.

Für die Zukunft ist der Einfluss des Sympathikus und Parasympathikus getrennt auf die Kreisabbildungen zu prüfen, ggf. kann mit Hilfe differenter Berechnungsmethoden eine Differenzierung erfolgen (z.B. einer Hauptkomponentenanalyse, die die mehrdimensionale Kullbackinformation hinsichtlich einer gemeinsamen Hauptkomponente untersucht und das vergleichende Kulbackinformationsmaß zu einem absoluten Wert umwandelt). Die Messreihen und Auswertungsmethoden sollten für klinische Anwendung getestet werden, so dass diese Anwendung am Anfang weiterer Messreihen steht. Sollten sich die Ergebnisse bestätigen, könnte die Polarwinkeltransformation ein weiterer Parameter zur Beschreibung autonomer Regulationsmechanismen werden.





## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine neu entwickelte Methode zur Prozessierung von RR-Intervallen zur Auswertung von Herzfrequenzvariabilitäten mit dem Ziel untersucht, die Reliabilität dieser Methode nachzuweisen und sie mit den heute üblichen nichtinvasiven Verfahren zur Messung autonomer Innervation und sympathovagaler Balance zu vergleichen. Die RR-Intervalle wurden dazu während Spontanatmung und Taktatmung aufgenommen und Polarwinkel zwischen Koordinaten aus sukzessiven RR-Intervallen berechnet. Die so gewonnenen Winkelpaare wurden in ein Koordinatensystem eingetragen und die Ähnlichkeit dieser Polarwinkelabbildungen mit Hilfe einer modifizierten Form des Kullbackinformationsmaßes ermittelt und mit den Zeit- und Frequenzbereichsmaßen der aus einem 24-EKG ausgewerteten Herzfrequenzanalyse verglichen. Die Messungen wurden bei einem Kontrollkollektiv mit einer Gruppe Jünger als 40 Jahre und älter als 40 Jahre mehrmals durchgeführt, sowie bei Patienten einen Tag vor sowie einen Tag und 3 Monate nach AV-Knotenmodulation.

Es zeigte sich eine signifikante altersabhängige Verminderung der im Holter-EKG gemessenen Zeit- und Frequenzbereichsmaße sowie eine nach 3 Monaten reversible Verminderung von Zeit- und Frequenzbereichsmaßen nach AV-Knotenmodulation.

Die Polarwinkeltransformation zeigte eine geringe intraindividuelle Variabilität in beiden Gruppen der Kontrollpopulation als Ausdruck einer guten Reproduzierbarkeit der Messungen. Die Ähnlichkeiten der Polarwinkelabbildungen verschiedener Probanden einer Altersgruppe waren geringer als die intraindividuellen Ähnlichkeiten. Der Vergleich der Polarwinkelabbildungen zwischen Probandengruppen älter und jünger als 40 Jahren zeigte die größten Differenzen. Dies konnte besonders deutlich bei Taktatmung nachgewiesen werden, so dass die Taktatmung einen wesentlichen Bestandteil der Untersuchungsmethodik darstellt. Damit konnte eine altersabhängige Veränderung der Polarwinkeltransformationen als Ausdruck eines veränderten autonomen Regelkreises der Herzfrequenz nachgewiesen werden. Bei der Patientengruppe zeigte sich dagegen kein Unterschied der Polarwinkelabbildung im Vergleich vor und nach AVNM. Dies weist schon einen Tag nach AVNM auf eine intakte kardiorespiratorische Rückkopplungsschleife als Ausdruck intakter autonomer Innervation des Herzens ohne Zerstörung von Nervenfasern in der Nähe der HF-Abgaben hin.

Das Kullbackinformationsmaß als Ausdruck der Ähnlichkeitsanalysen von Polarwinkelabbildungen kann im Gegensatz zu Herzfrequenzanalysen aus 24-h EKG-

Aufzeichnungen strukturelle Veränderungen des kardiotropen autonomen Nervensystems von einer transienten Modulation unterscheiden, und zeigt wenig intraindividuelle Unterschiede.

## 7. Literaturverzeichnis

- [01] Duin, N.; Sutcliffe, J. (1993)  
Geschichte der Medizin, vgs. Verlagsgesellschaft Köln
- [02] Abel, H.-H.; Klüßendorf, D.; Koralewski, H.E.; Krause, R.; Droh, R.  
Spectral analysis of heart rate during different states of activity  
Schmidt, T.F.H.; Engel, B.-T.; Blümchen, G. (Eds.). Temporal variations of the  
cardiovascular system; Springer Verlag Berlin; pp 99 – 116; 1992
- [03] Kitney, R.I.; Rempelman, O.  
The study of heart rate variability; Claredon Press Oxford (1980)
- [04] Angelone, A.; Coulter, N.A.; (1964)  
Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependant phenomenon;  
J. Appl. Physiology 19, 479 – 482; 1964
- [05] Eckberg, L.; Kifle, Y. T.; Roberts, V.  
Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness;  
J. Physiol.; 304; 1980
- [06] Koepchen, H.P.; Wagner, P.-H.; Lux, H.D  
Über die Zusammenhänge zwischen zentraler Erregbarkeit, reflektorischem Tonus und  
Atemrhythmus bei der nervösen Steuerung der Herzfrequenz;  
Pflügers Archiv 273, 433 – 465; 1961
- [07] Langhorst, P.; Schulz, G.; Lambertz, M.  
Oscillating neural network of the common brainstem system  
In Miyakawa, K; Koepchen, H.P.; Polosa, C. (Eds)  
Mechanisms of blood pressure waves  
Japan Sci. Soc. Press/Springer, Tokyo/Berlin, (1984), 257 – 275
- [08] Suder, K. (1996)  
Nichtlineare Analyse eines Modells der respiratorischen Sinusarrhythmie.  
Berichte des Forschungszentrums Jülich 3213
- [09] Schiek, M.; Drepper, F.R.; Abel, H.-H. (1995b)  
Mathematisches Modell der respiratorischen Sinusarrhythmie.  
Wien. Med. Wochenschr. 145; 492 – 494
- [10] Schiek, M (1994)  
Quantifizierung und Modellierung der respiratorischen Sinusarrhythmie  
Berichte des Forschungszentrums Jülich 2899
- [11] Deetjen, P.; Speckmann, E.-J. (ed.) (1994)  
Physiologie. München, Urban & Schwarzenberg
- [12] Nieuwenhuis, R.; Voogt, J.; Huijzen van, Ch. (1991)  
Das Zentralnervensystem des Menschen, Berlin Heidelberg München, Springer-Verlag

- [13] Saether, K.; Hilaire, G.; Monteau R. (1987)  
Dorsal and ventral respiratory groups of neurones in the medulla of the rat  
Brain Res 419: 87-96
- [14] Onai, T.; Miura, M. (1986)  
Projections of supraspinal structures to the phrenic motor nucleus in cats studied by a horseradish peroxidase microinjection method.  
J Auton Nerv Syst 16: 61-77
- [15] Ross, C.A.; Ruggiero, D.A.; Reis, D.J.; Afferent projections to  
cardiovascular portions of the nucleus of the tractus solitarius in the rat.  
Brain Res 1981 223: 402 – 408
- [16] Dean, C., Coote, J.H.: A ventromedullary relay involved in the hypothalamic and  
chemoreceptor activation of sympathetic and postganglionic neurones to skeletal muscle,  
kidney and splanchnic area. Brain Res 1986: 377: 279 – 285
- [17] Schwaber, J.S.; Kapp, B.S.; Higgins, G.: The origin and extent of direct amygdala  
projections to the region of the dorsal motor nucleus of the vagus and the nucleus of the  
solitary tract. Neurosci Lett 1980: 20: 15 – 20
- [18] Graf v. Keyserlingk, D.: Aachener Blätter zur Anatomie (1992): 59 – 71; 114 – 137.
- [19] Berger RD, Saul JP, Cohen RJ: Transfer function analysis of autonomic regulation. I. The  
canine atrial rate response. Am J Physiol 25:H142-H152, 1989.
- [20] Zippes D.P.; Di Marco, J.P.; Gillette, P.C.; Jackman, W.M.; Myerburg, R. J.,  
Rahomtoola, S.H..  
Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures  
ACC/AHA Task Force Report. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 555 – 573
- [21] Wen ZC, Chen SA, Tai CT, Chiang CE, Chiou CW, Chang MS:  
Electrophysiological mechanisms and determinants of vagal maneuvers for termination of  
paroxysmal supraventricular tachycardia  
Circulation. 1998 Dec 15;98(24):2716-23
- [22] Mehta S, Wafa DE, Ward AJ, Camm AJ  
Relative efficacy of various physical maneuvers in the termination of junctional  
tachycardia  
Lancet. 1988;1:1181-1185
- [23] Waxman MB, Wald RW, Sharma AD, Huerta F, Cameron DA:  
Vagal techniques for termination of paroxysmal supraventricular tachycardia  
Am J Cardiol. 1980;46:655-664
- [24] Steinbach, K. et al.  
Present and future role of ambulatory holter-monitoring for arrhythmia risk stratification;  
PACE 1997 20 (PT II): 2587 – 2593
- [25] Graboys T.B. Appropriate indications for ambulatory electrocardiographic monitoring. A  
clinical perspective.  
Cardiol Clin 1992; 10: 551 – 554

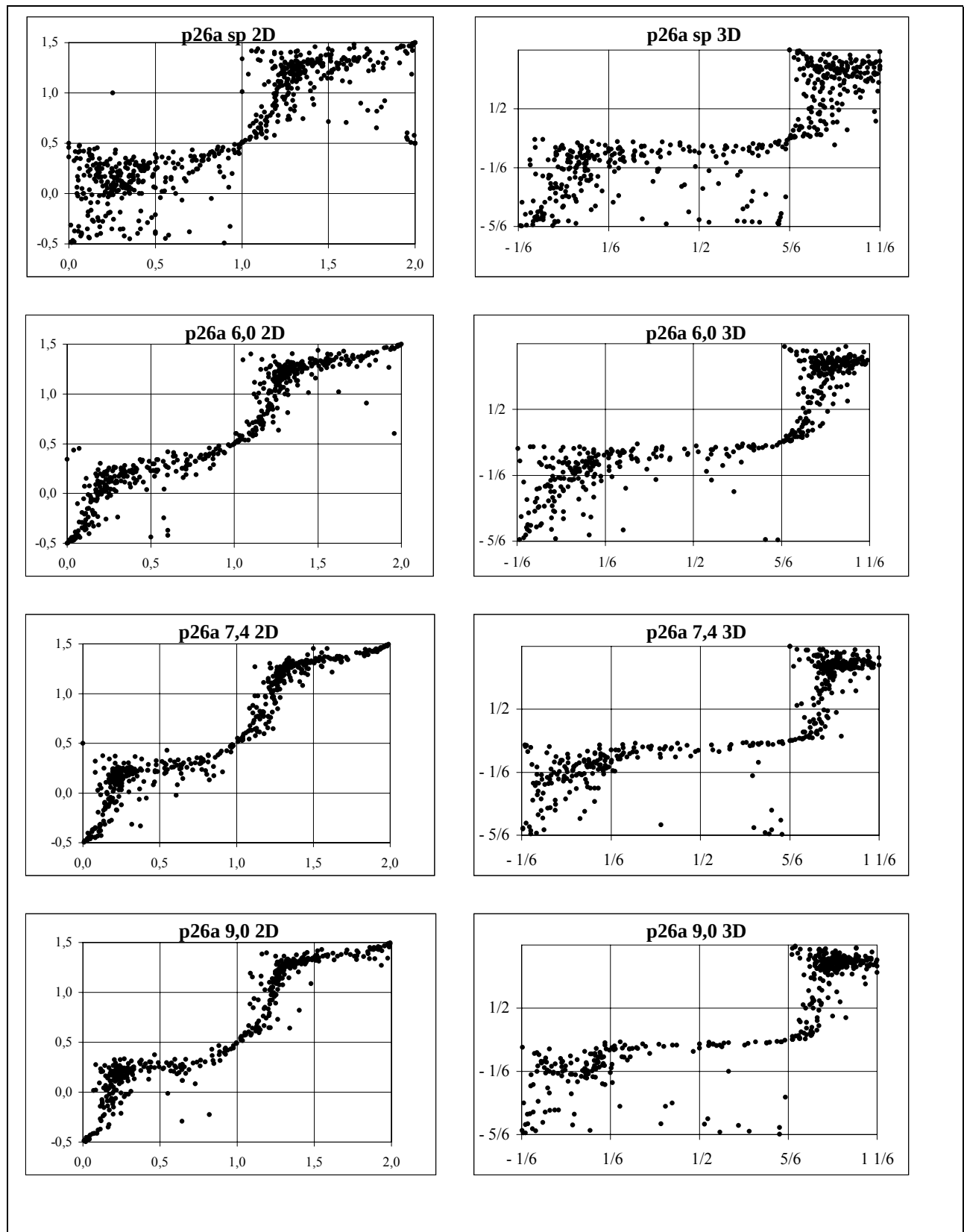
- [26] Hohnloser, S.H., et Al.: Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. (PACE 1997;20[Pt. II]-.2594-2601)
- [27] Eckoldt, K.: Verfahren und Ergebnisse der quantitativen Analyse der Herzfrequenz und deren Spontanvariabilität. Dt. Gesundheitswesen 39, 856 – 863 (1971).
- [28] Kassebaum, R.: Vegetative Funktionsdiagnostik bei Patienten mit vegetativer Vertebralinsuffizienz . Thesen, Magdeburg, 1987.
- [29] Rompelmann, O.: The assesment of fluctuations in heart rate .  
In: R. I. Kitney and O. Rompelmann (Eds.), The study of heart rate variability, Clarendon Press, Oxford, 1980, pp. 59 – 77
- [30] Dr. med. habil. F. Weise: Die Herzfrequenzvariabilität - Physiologische Grundlagen, Methodologie und klinischer Einsatz;  
Faculté de Médecine Necker, Pharmacologie, 156, rue de Vaugirard, 75015 Paris
- [31] Chatfield C.: Analyse von Zeitreihen. Treubner, Leibzig, 1982
- [32] Rompelmann, O.; Snijders, J.B.I.M. and van Spronsen, C.J.: The measurement of heart rate variability spectra with the help of a personal computer. IEEE Trans Biomed. Eng BME-29, 503 – 510 (1982)
- [33] Baselli, G.; Cerutti, S.; Civardi, S.; Lombardi, F.; Malliani, A.; Meeri, M.; Pagani, M.; and Rizzo, G.: Heart rate variability signal processing: a quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies. Int. J. Biol-Medical Computing 20, 51 – 70 (1990)
- [34] Katona PG, Jih F: Respiratory sinus arrhythmia: Noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. J Appi Physiol 39:801-805, 1975.
- [35] Fouad FM, Tarazi RC, Ferrario CM, et al: Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. Am J Physiol 246:H838-H842, 1984.
- [36] Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24-hour electrocardiograms. Br Heart J 52:396-402,1984.
- [37] Smith SE, Smith SA: Heart rate variability in healthy subjects measured with a bedside computer-based technique. Clin Sei 61:379-383, 1981.
- [38] Katrin Suder, Friedhelm R. Drepper, Michael Schiek, and Hans-Henning Abel:  
One-dimensional, nonlinear determinism characterizes heart rate pattern during paced respiration  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 1998 275: H1092-H1102
- [39] Schiek, M (1998), FZ Jülich  
Zeitreihenanalyse der kardiorespiratorischen Synchronisation  
Berichte des Forschungszentrums Jülich

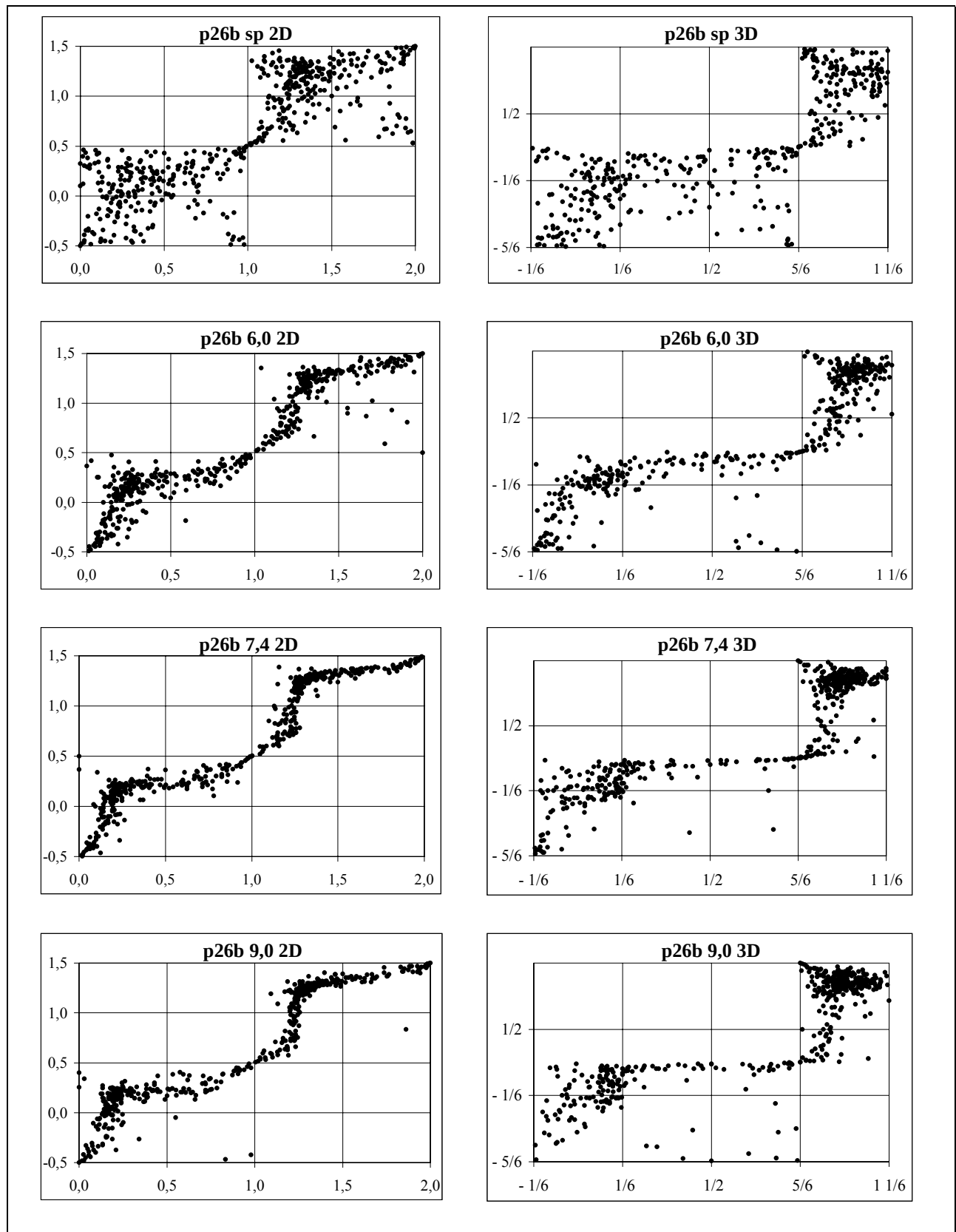
- [40] Bronstein, I. N.; Semendjajew, K. A.: Taschenbuch der Mathematik, Verlag Nauka, Moskau; B.G. Teubner Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Leipzig; Verlag Harri Deutsch, Thun und Frankfurt/Main; 1991
- [41] Schlögl, F. (1980)  
Stochastic measures in nonequilibrium thermodynamics. Physics reports 62(4) 267 – 380
- [42] Schwartz, J. B. Gibb, W.J.; Tran T: Aging effects on heart rate variaton. Journal of Gerontology, 1991 Vol. 46, No. 3 M99-106
- [43] Simpson, D.C.; Carley D.W.; Benson, H.: Aging of modulation of heart rate. American Journal Of Physiology
- [44] Kelliher GJ, Connahan ST: Changes in vagal activity and response to muscarinic receptor agonists with increasing age. J Gerontol 1980;35:842-9
- [45] Tsuji H, Venditti FJ Jr., Manders ES, Evans CJ, Larson MG, Feldman CL, Levy D: Determinants of heart rate variability. J Am Coll Cardiol 1996;28:1539-46
- [46] Jensen Urstadt K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad JE, Jensen Urstad M: Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. Acta Physiol Scand 1997;160:235-41
- [47] Schwartz JB, Gibb WJ, Tran T: Aging effects on heart rate variations. J Gerontol 1991;46:M99-M116.
- [48] Simpson, D.C.; Carley D.W.; Benson, H.: Aging of modulation of heart rate. American Journal Of Physiology.
- [49] Gootman PM, Gootman N, Turlapaty PDMV, et al: Autonomic regulation of cardiovascular function in neonates. In G Burnstock (ed): Development of the Autonomic Nervous System. London, Pitman Medical, 1981, pp. 70-93.
- [50] Ferrari AU, Daffonchio A, Mancina G: Alterations in cardiac parasympathetic function in aged rats. Am J Physiol 260:H647, 1991
- [51] Shimada K, Kitazumi T, Sadakane N, et al: Age related changes in baroreflex function, plasma norepinephrine and blood pressure. Hypertension 7:113,1985.
- [52] Present and Future Role of Ambulatory Holter Monitoring for Arrhythmia Risk Stratification; Konrad Steinbach and Michael Nurnberg; PACE 1997; 20[Pt. n]:2587-2593
- [53] Kocovic, D.; Harada, T.; Shea, J.; Soroff, D.; Freidmann, P.;  
Alterations of heart rate and heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia. Delineation of parasympathetic pathways in the human heart.  
Circulation 1993; 88 (part1): 1671 - 1681

- [54] Psychari, N. S.; Theodorakis G. N.; Koutelou, N.; Livanis, E. G.; Kremastinos, D. Th.; Cardiac denervation after radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia  
Am J Cardiol 1998; 81: 725 – 731
- [55] Stavroula, N. Psychari, MD; George N. Theodorakis, MD; Maria Koutelou, MD; Efthimios G Livanis, MD; Dimitrios D. Kremastinos, MD: Cardiac denervation after radiofrequency ablation of supraventricular tachycardias. Am J Cardiol 1998;81:725-731
- [56] Chuen-Wang Chiou, MD; John N. Eble, MD; Douglas P. Zipes, MD: Efferent Vagal Innervation of the Canine Atria and Sinus and Atrioventricular Nodes – TheThirdFatPad. Circulation. 1997; 95 :2573 - 2584
- [A.01] Anderson, T. W. (1971): The Statistical Analysis of Time Series. New York: Wiley.
- [A.02] Pocock, S.J. (1974): Harmonic analysis applied to seasonal variations in sickness absence. Appl. Statist., 23, 103 - 120
- [A.03] Chatfield, C. (1975): Analyse von Zeitreihen. Verlag: Chapman and Hall, London - New York.

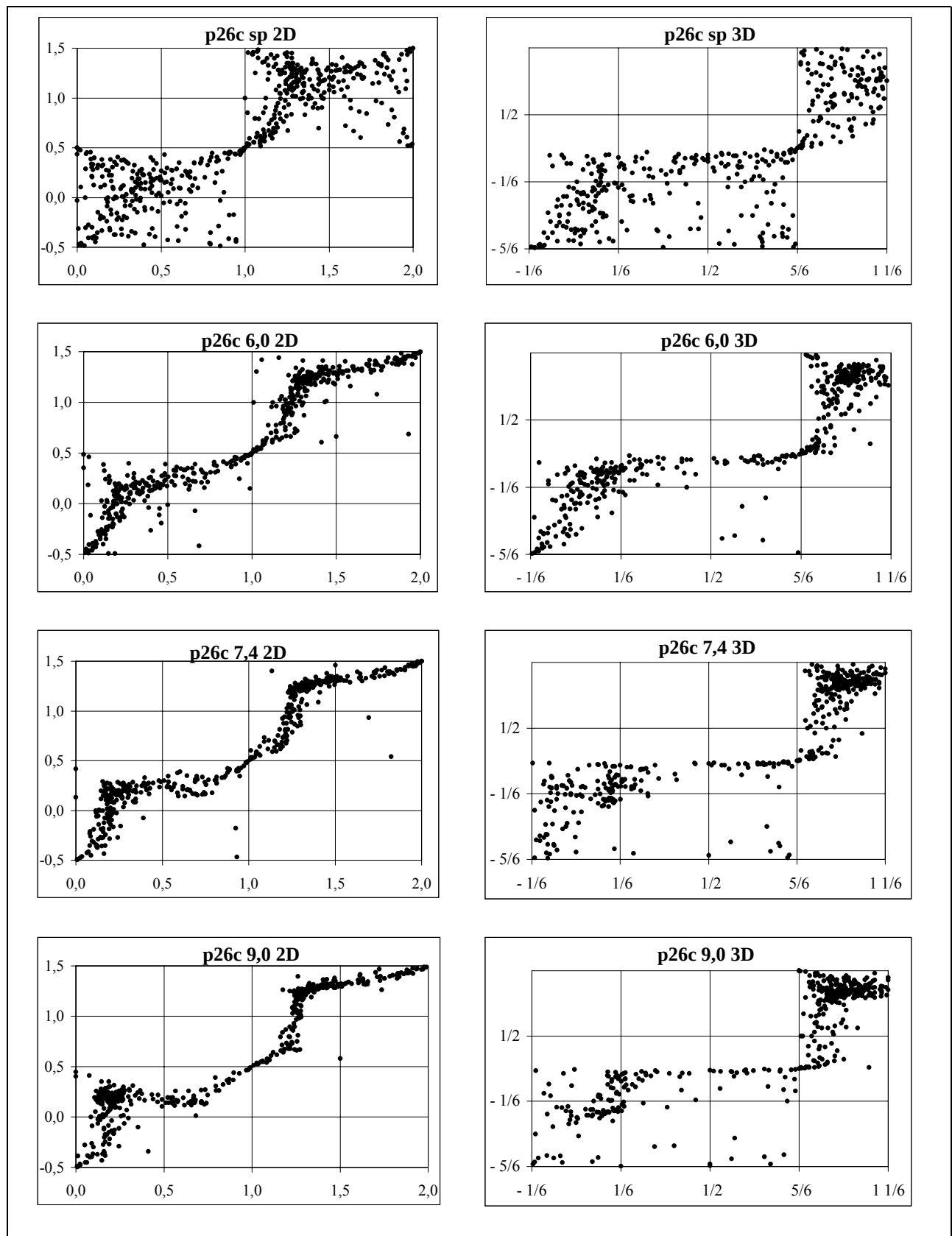




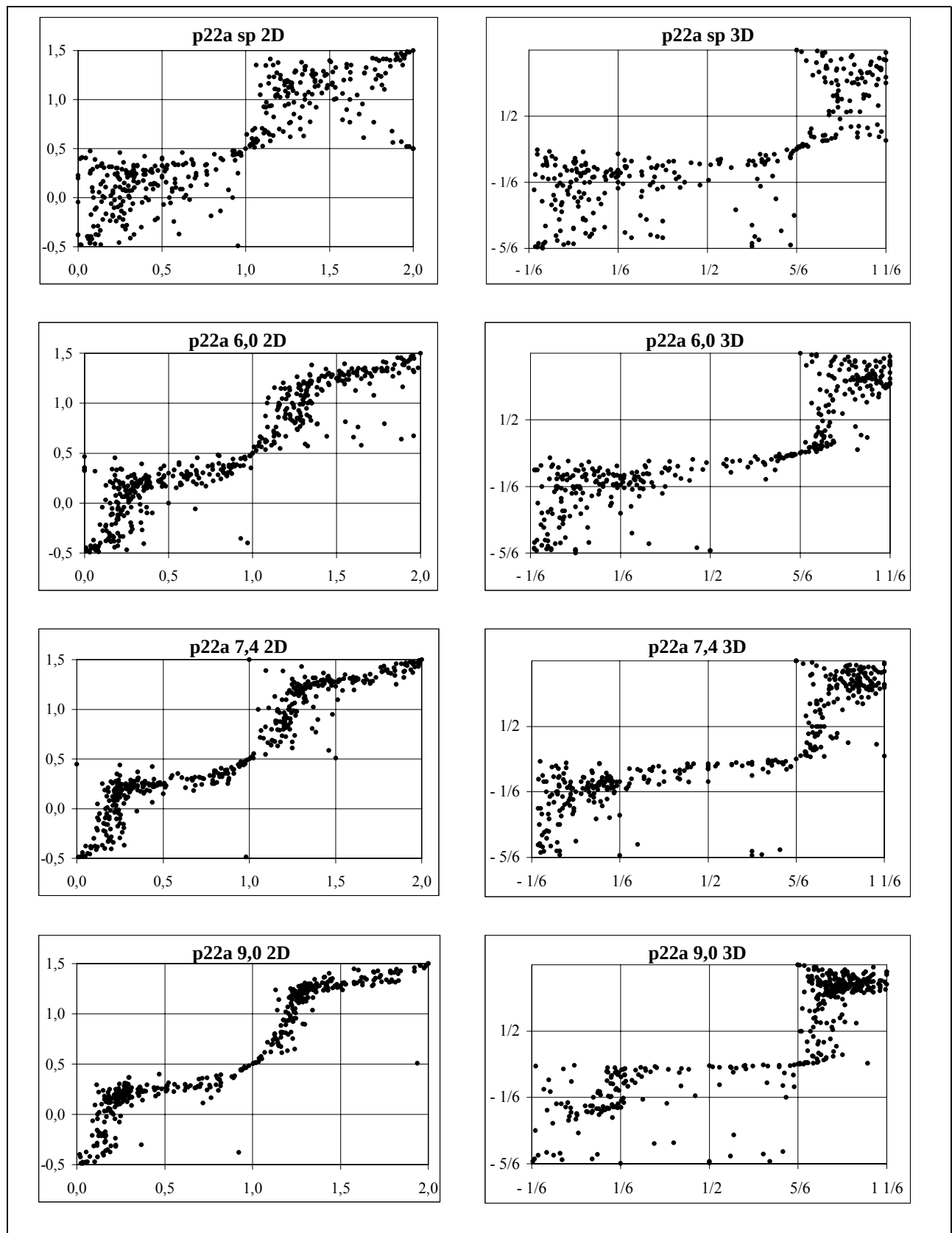
**Anhang A: Kreisabbildungen der Herzschlaglängenfolgen****Abbildung A.1:** Kreisabbildung der Herzschlaglängenfolge Proband 26; 20 Jahre, Messung A



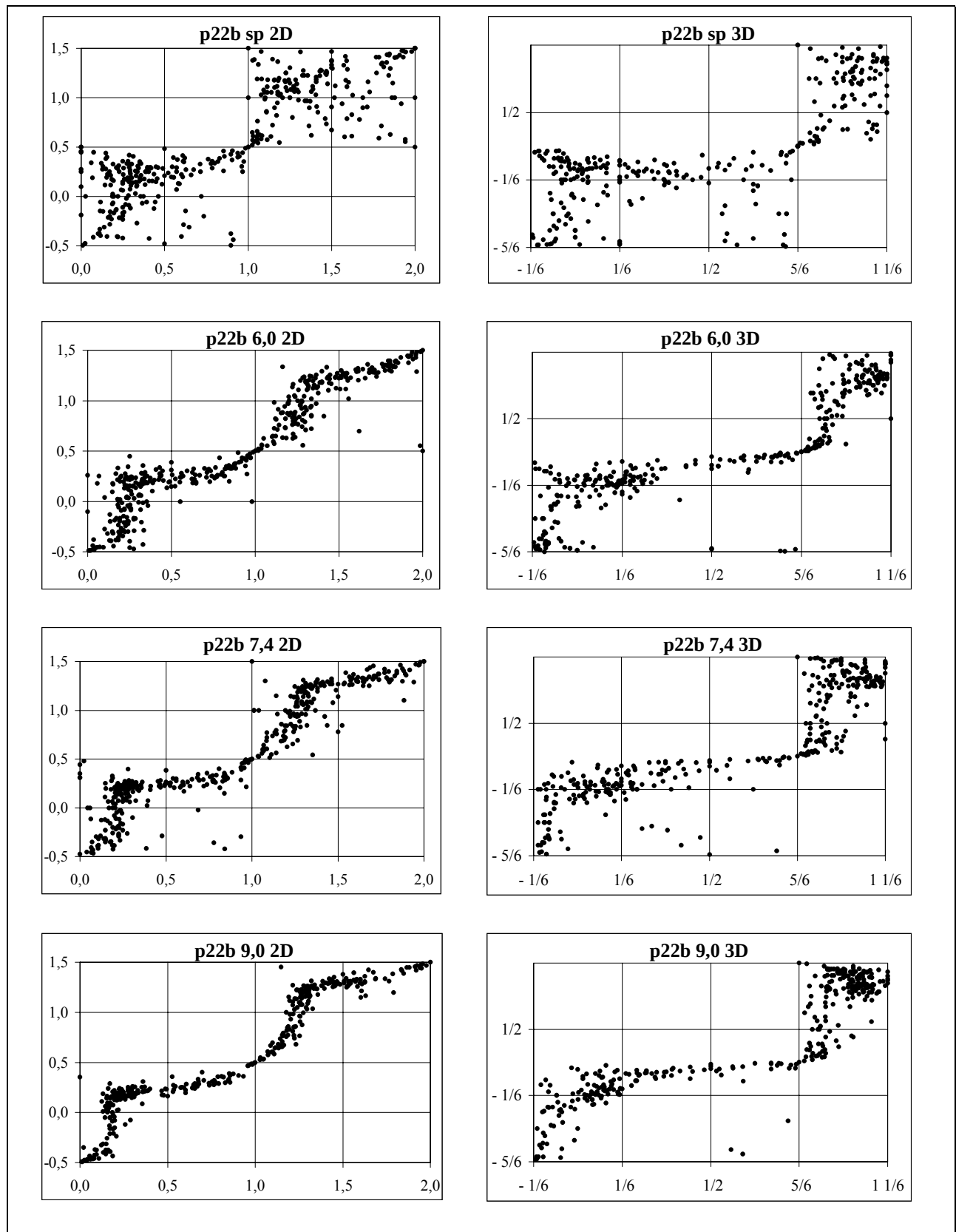
**Abbildung A.2:** Kreisabbildung der Herzschlaglängenfolge Proband 26; 20 Jahre, Messung B



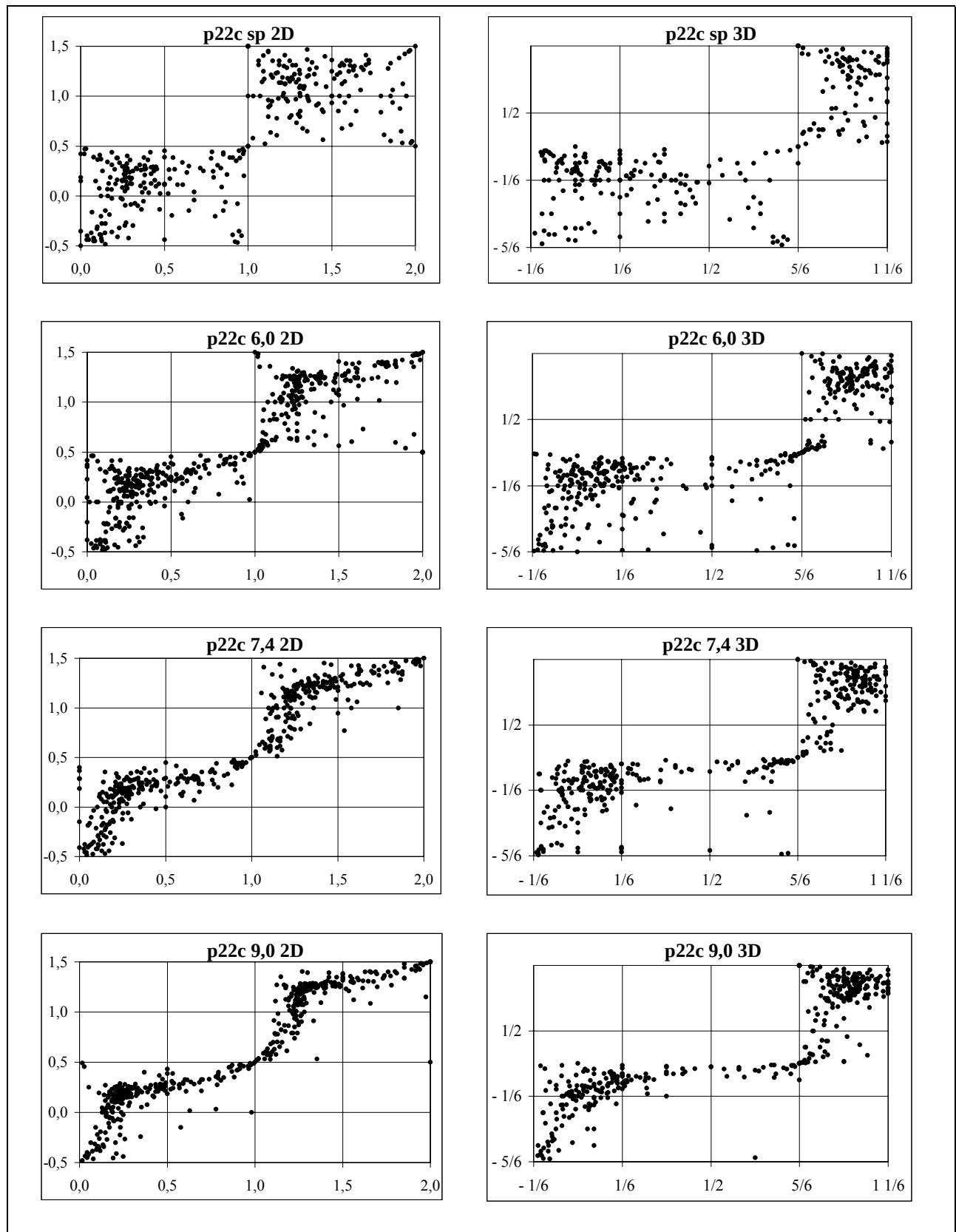
**Abbildung A.3:** Kreisabbildung der Herzschlaglängenfolge Proband 26; 20 Jahre, Messung C



**Abbildung A.4:** Kreisabbildung der Herzschlaglängenfolge Proband 22; 58 Jahre, Messung A

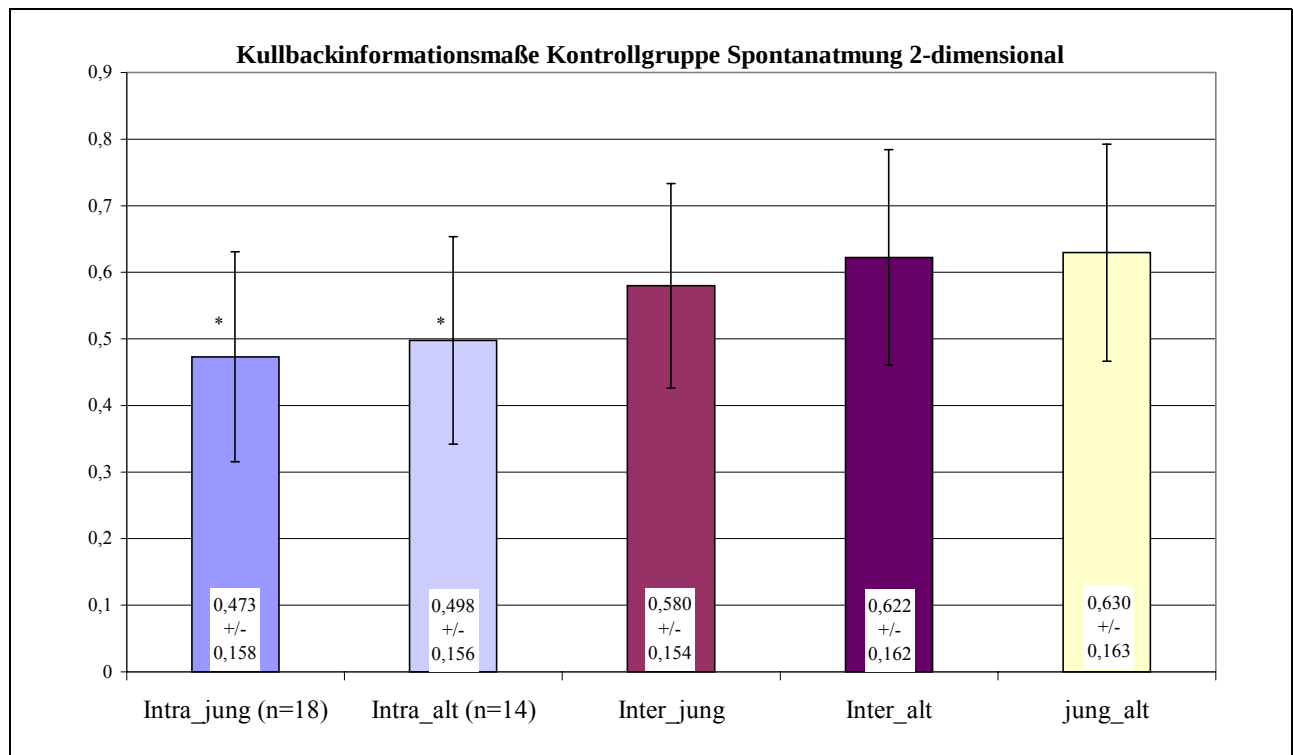


**Abbildung A.5:** Kreisabbildung der Herzschlaglängenfolge Proband 22; 58 Jahre, Messung B

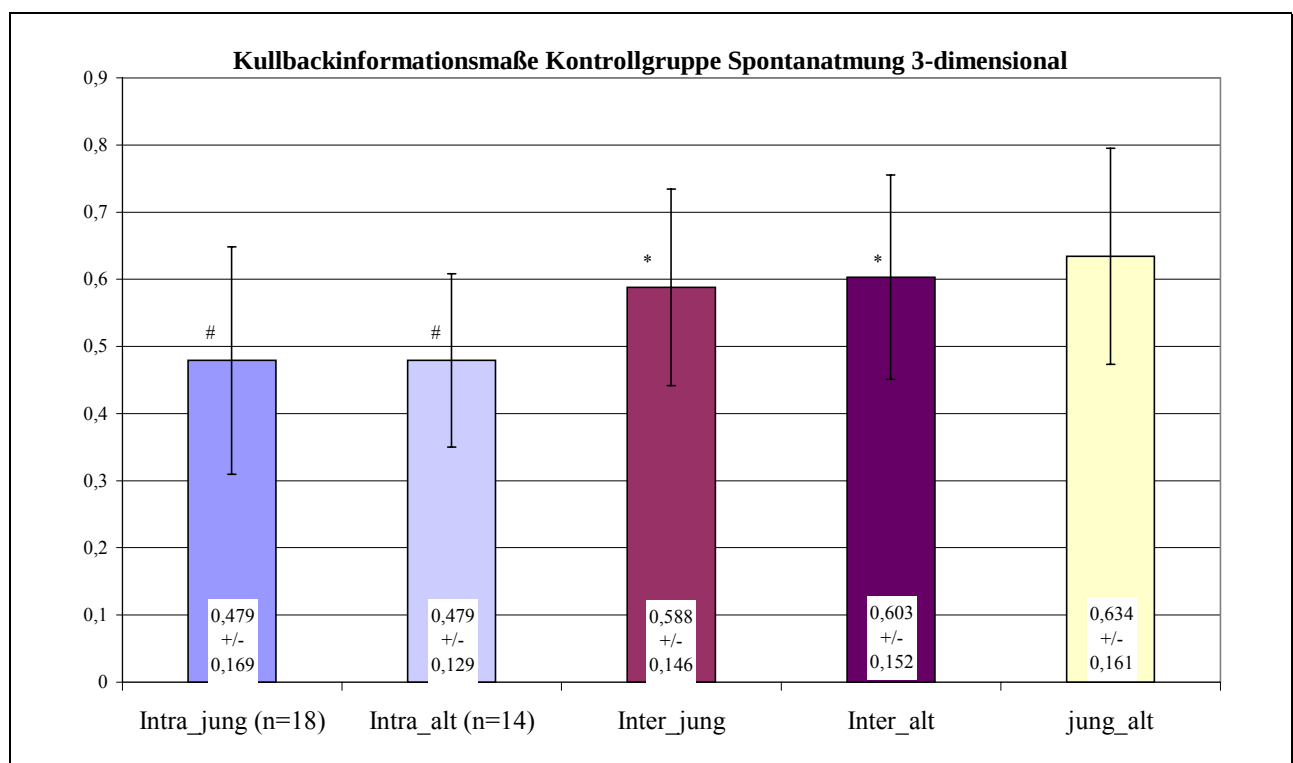


**Abbildung A.6:** Kreisabbildung der Herzschlaglängenfolge Proband 22; 58 Jahre, Messung C

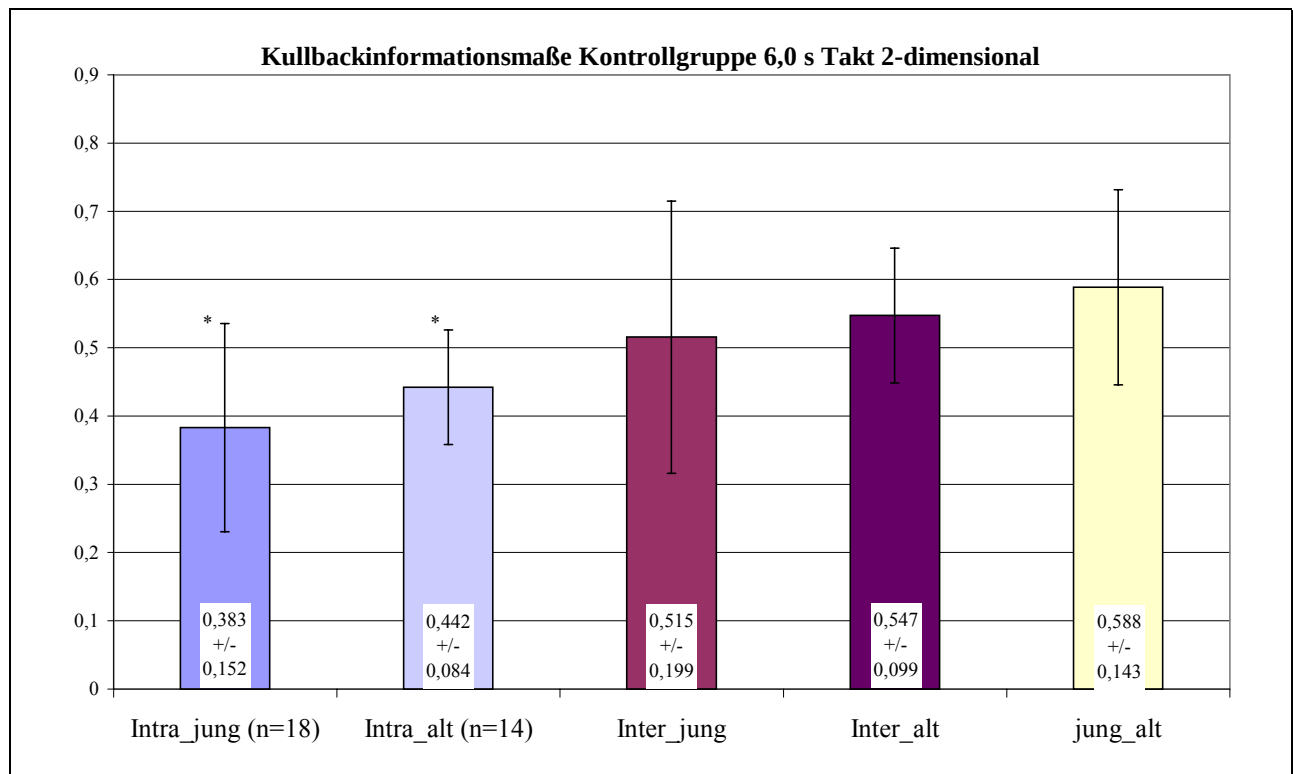
## Anhang B: Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe



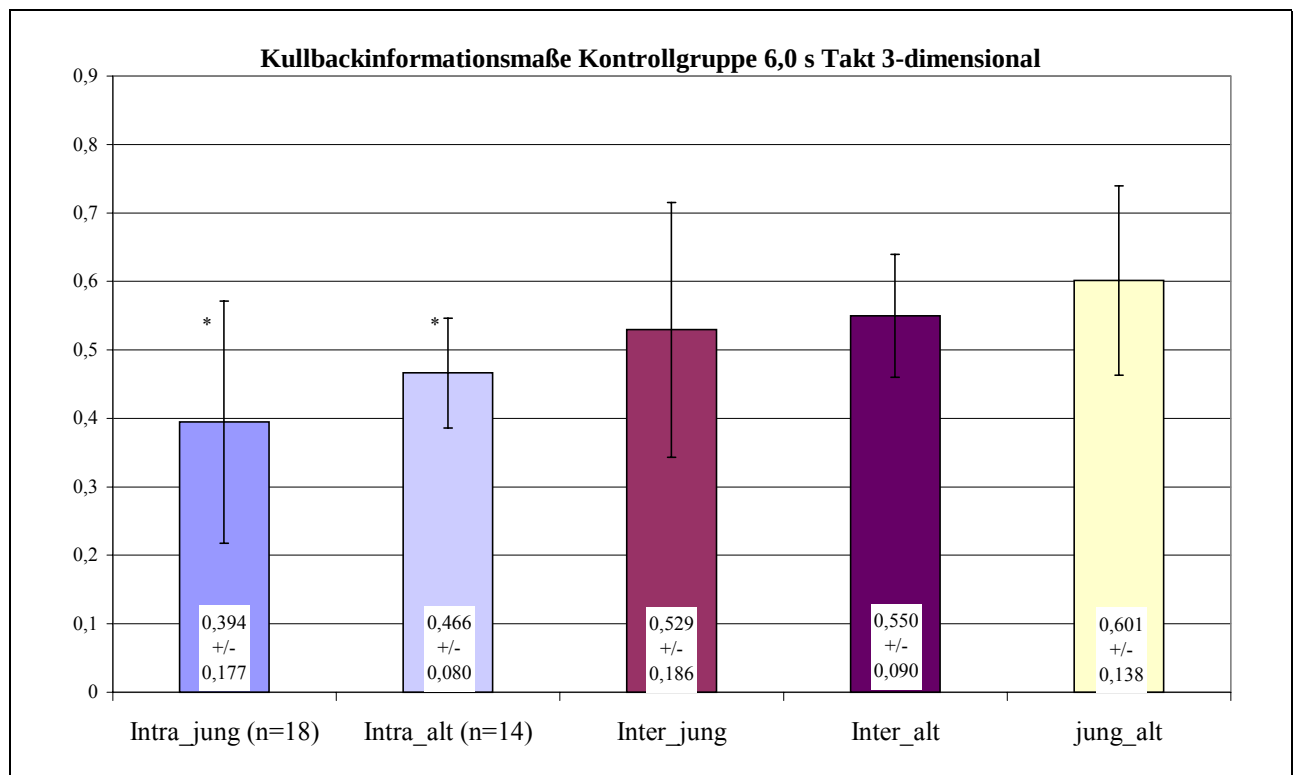
**Abbildung B.1:** Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe bei Spontanatmung. 2-dimensionale Polarwinkeltransformation. (\*:  $p > 0,05$ ; alle anderen Mittelwertvergleiche:  $p < 0,02$ ).



**Abbildung B.2:** Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe bei Spontanatmung. 2-dimensionale Polarwinkeltransformation. (#, \*:  $p > 0,05$ ; alle anderen Mittelwertvergleiche:  $p < 0,009$ ).

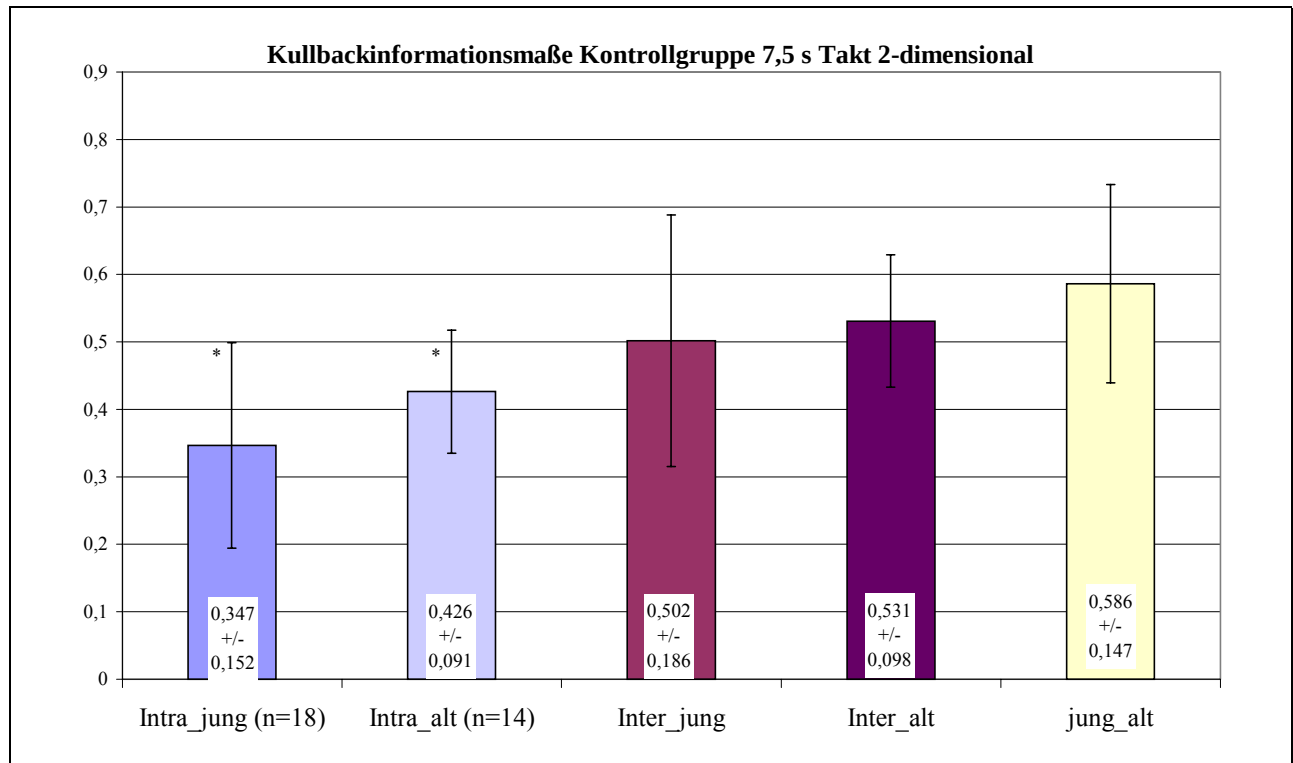


**Abbildung B.3:** Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe bei 6,0 s Taktatmung. 2-dimensionale Polarwinkeltransformation. (\*:  $p > 0,05$  alle anderen Mittelwertvergleiche:  $p < 0,002$ ).

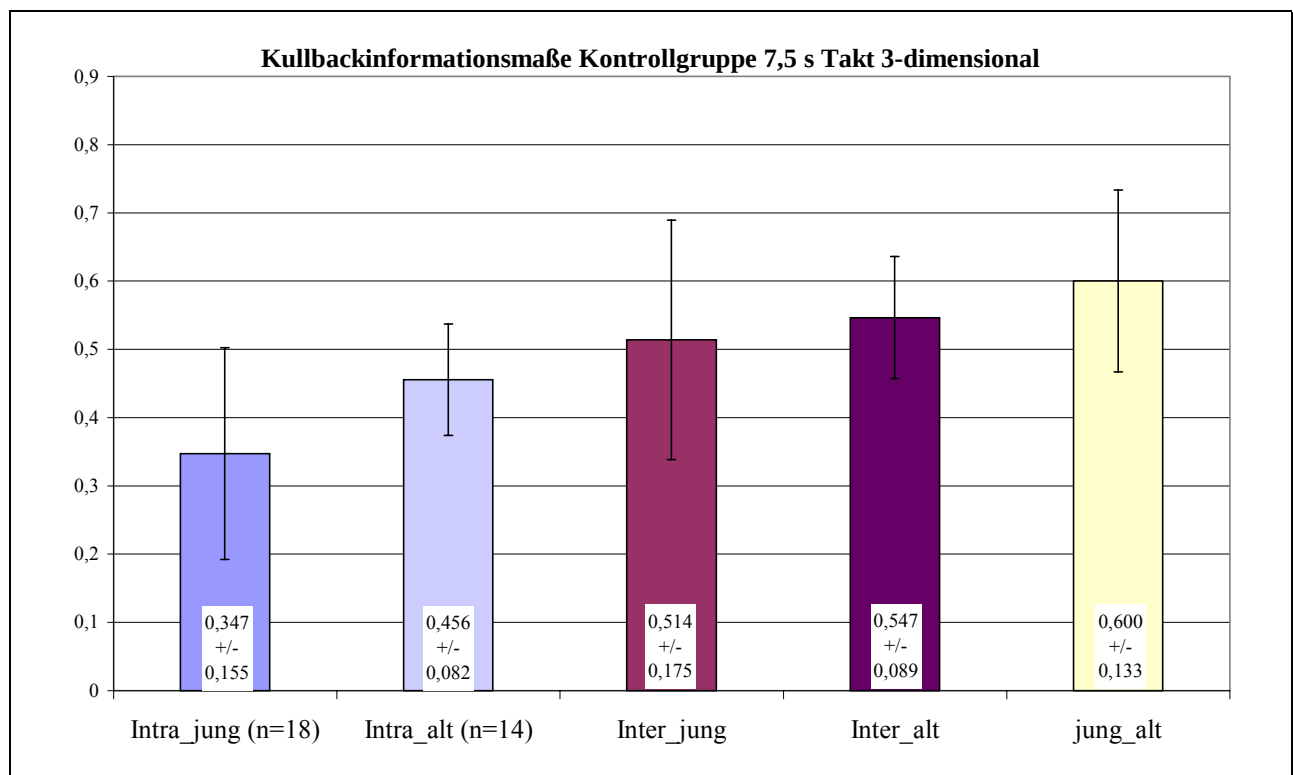


**Abbildung B.4:** Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe bei 6,0 s Taktatmung. 3-dimensionale Polarwinkeltransformation. (\*:  $p > 0,05$ ; alle anderen Mittelwertvergleiche:  $p < 0,03$ ).

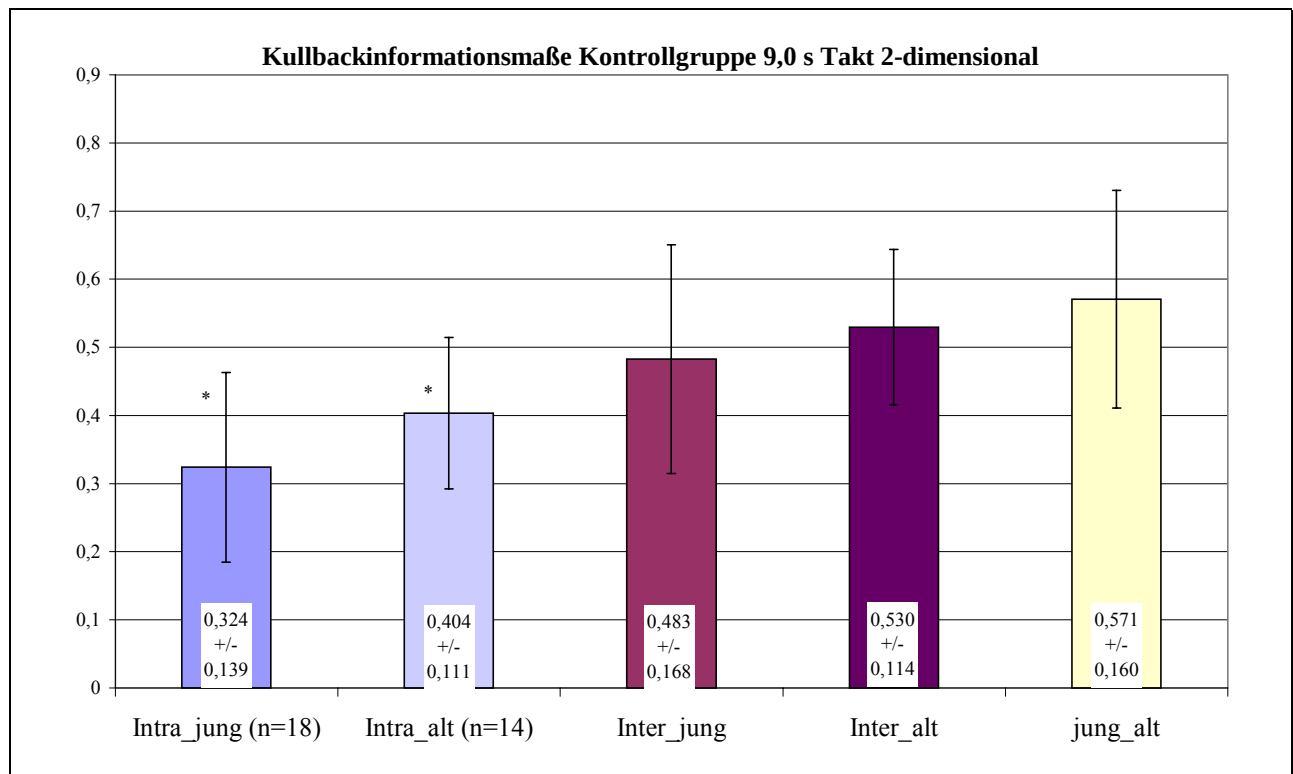




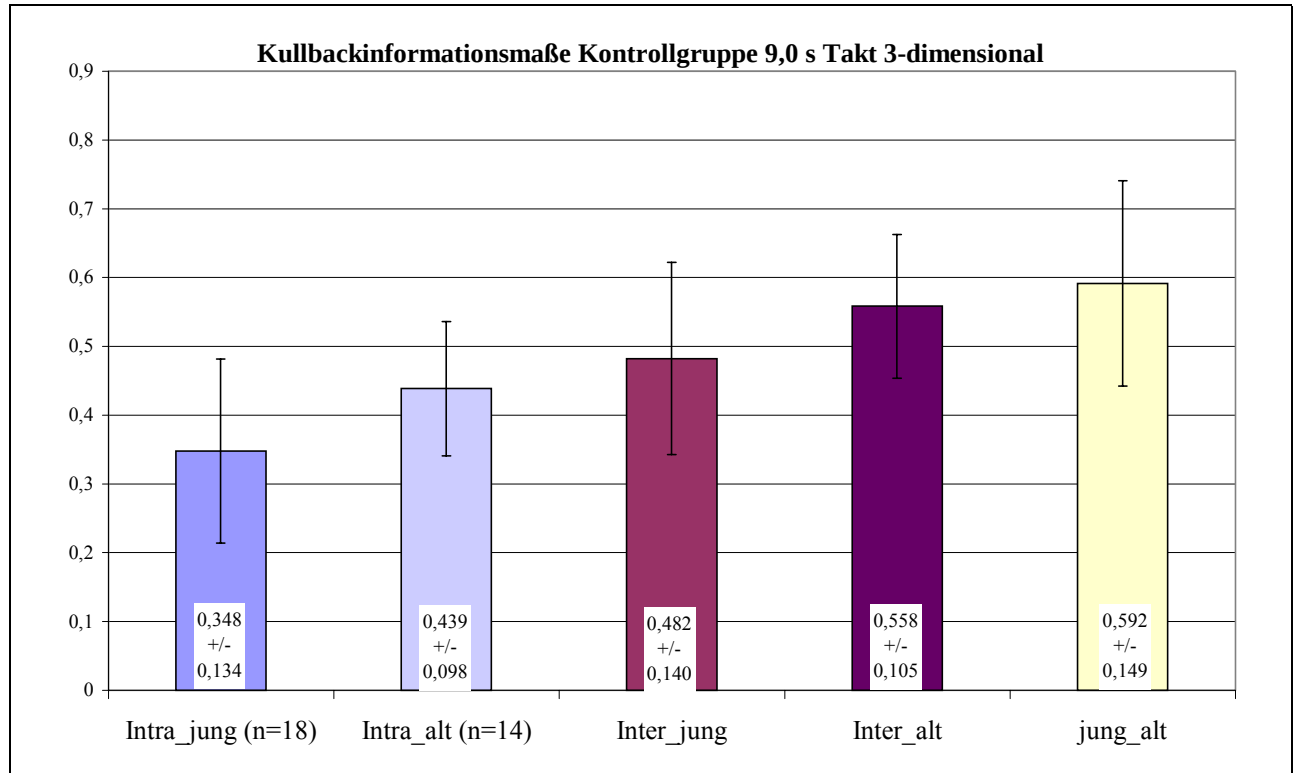
**Abbildung B.5:** Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe bei 7,5 s Taktatmung. 2-dimensionale Polarwinkeltransformation. (\*:  $p < 0,05$ ; alle anderen Mittelwertvergleiche:  $p < 0,002$ ).



**Abbildung B.6:** Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe bei 7,5 s Taktatmung. 3-dimensionale Polarwinkeltransformation. (alle Mittelwertvergleiche:  $p < 0,008$ ).

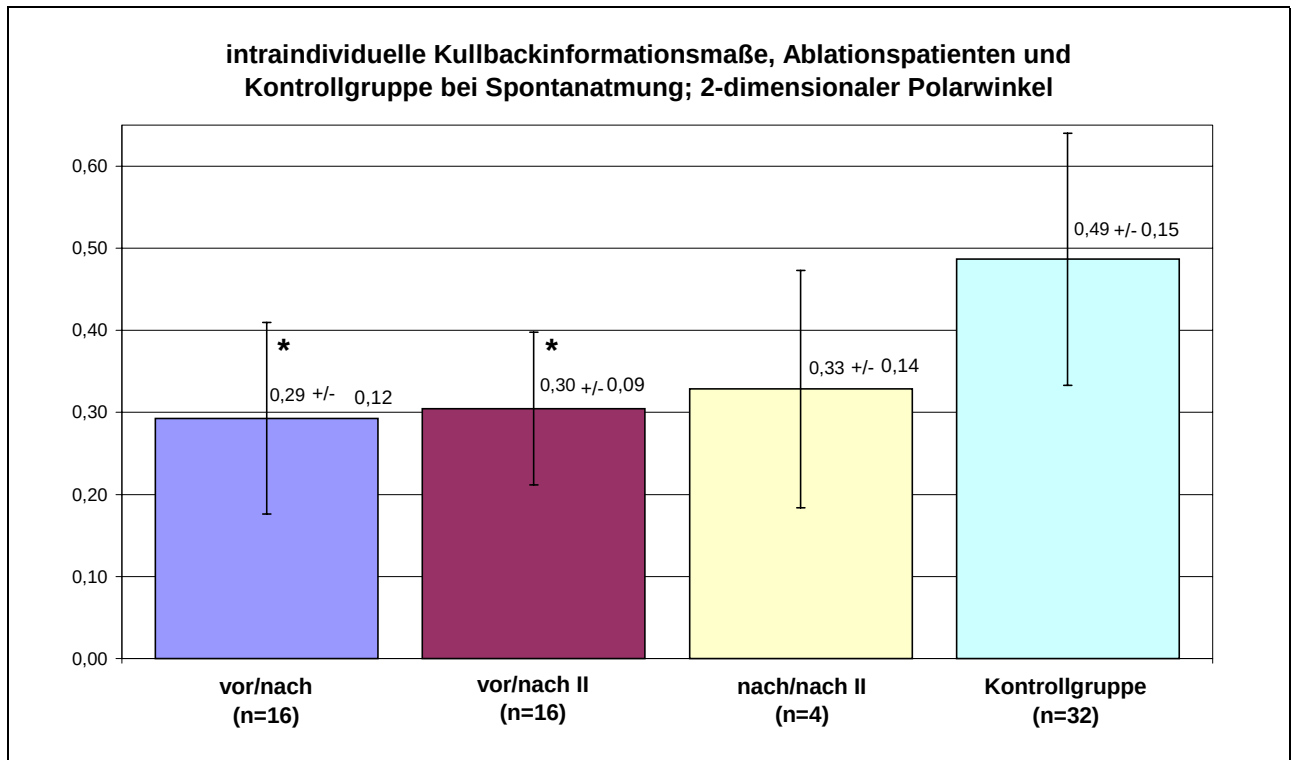


**Abbildung B.7:** Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe bei 9,0 s Taktatmung. 2-dimensionale Polarwinkeltransformation. (\*:  $p < 0,05$ ; alle anderen Mittelwertvergleiche:  $p < 0,0001$ ).

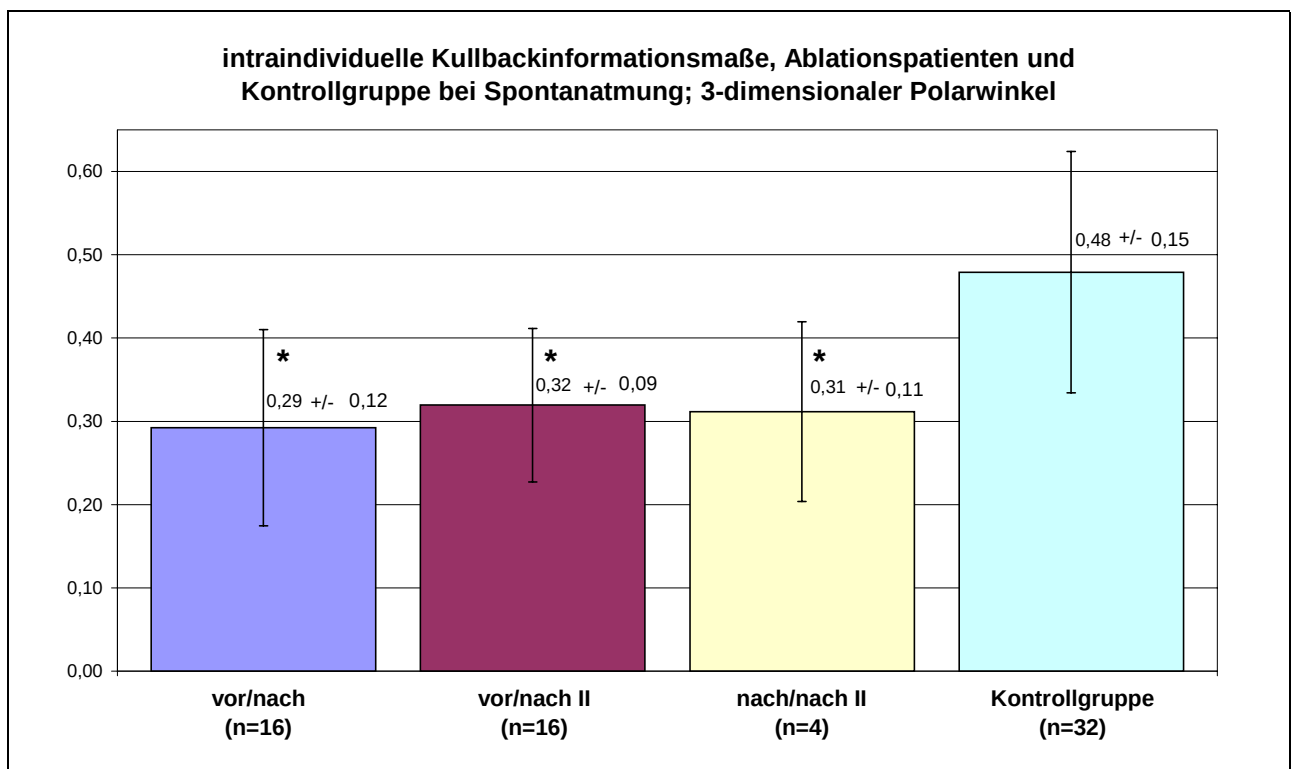


**Abbildung B.8:** Kullbackinformationsmaße der Kontrollgruppe bei 9,0 s Taktatmung. 3-dimensionale Polarwinkeltransformation. (alle Mittelwertvergleiche:  $p < 0,04$ ).

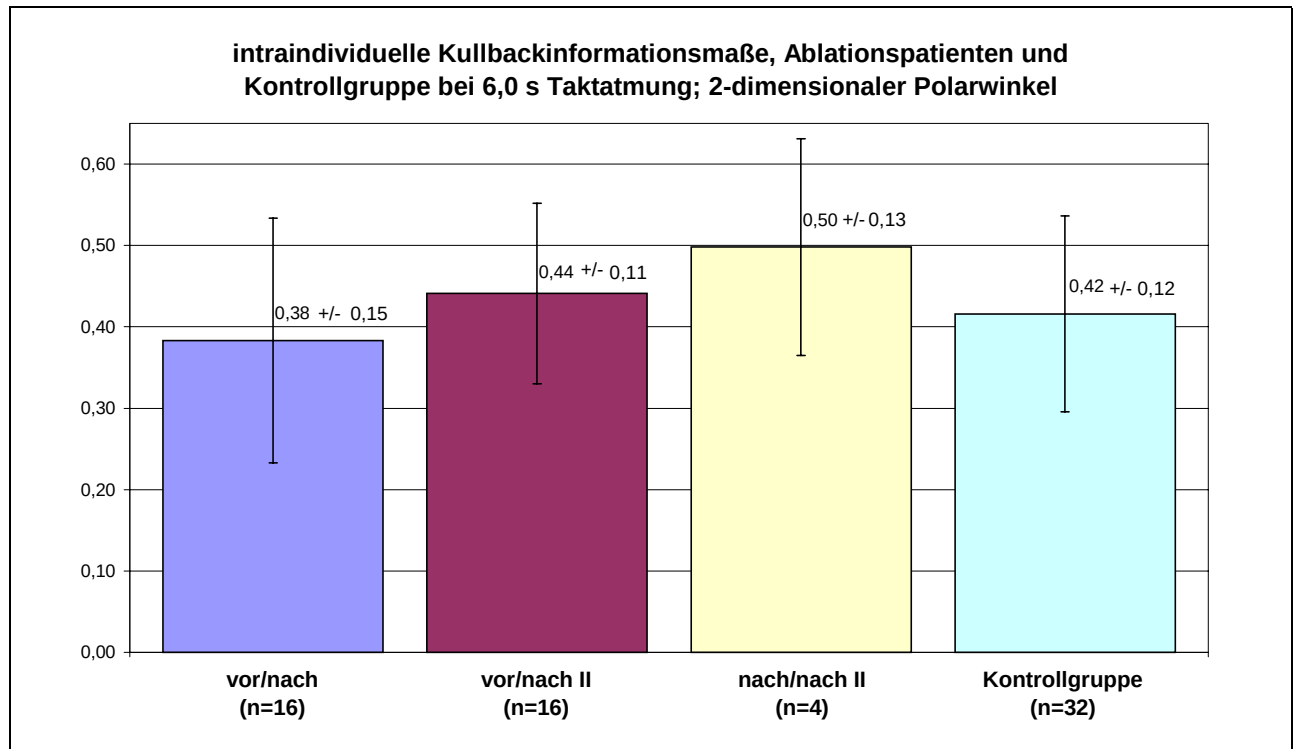
### Anhang C: Kullbackinformationsmaße AVNRT-Patienten



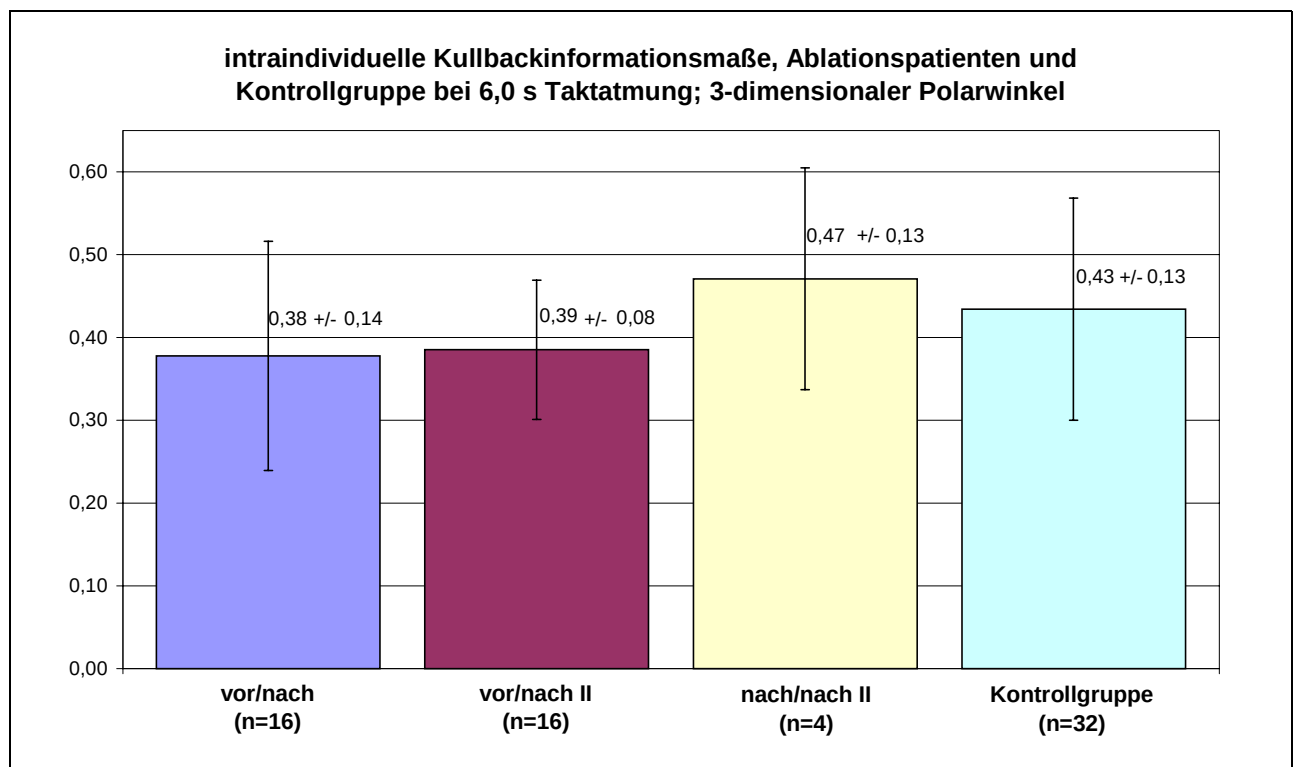
**Abbildung C.1:** Intraindividuelle Kullbackinformationsmaße der AVNRT-Patienten und der Kontrollgruppe bei Spontanatmung. 2-dimensionale Polarwinkeltransformation. (\*:  $p < 0,05$  vergl. mit Kontrollgruppe).



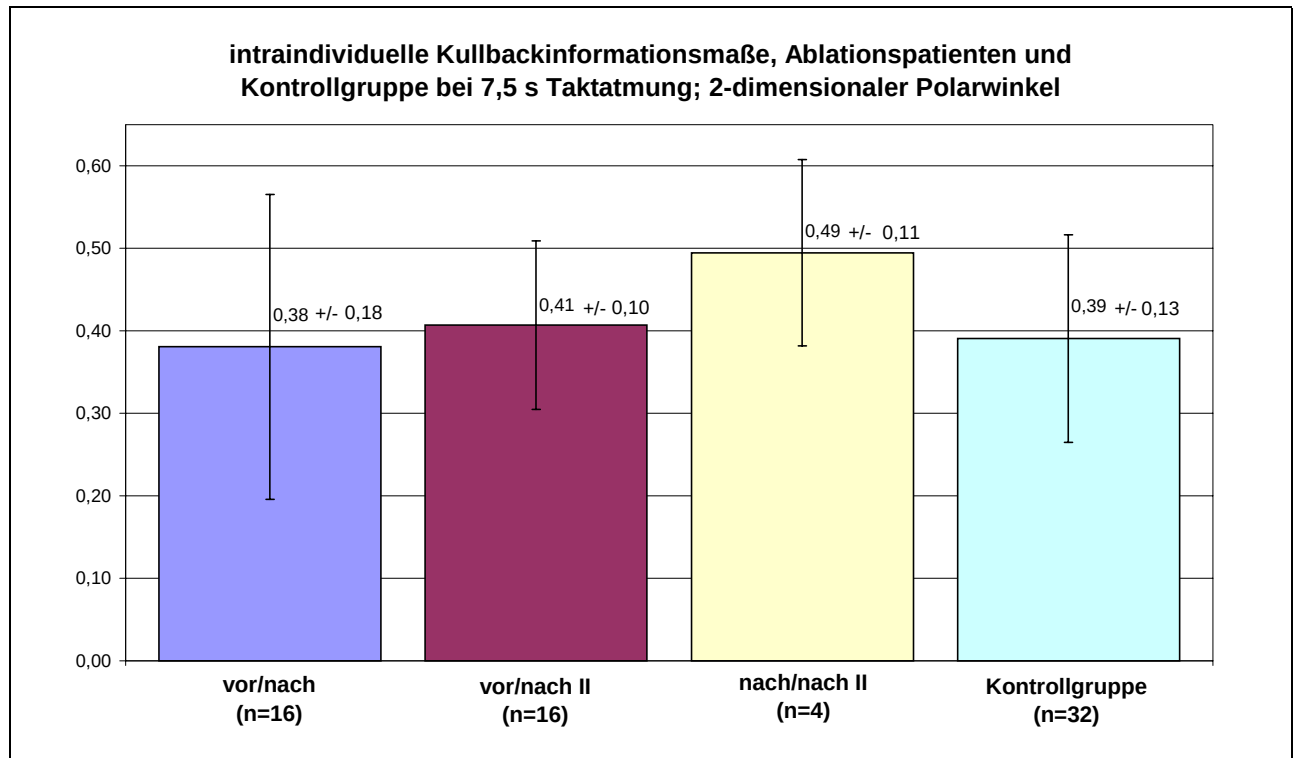
**Abbildung C.2:** Intraindividuelle Kullbackinformationsmaße der AVNRT-Patienten und der Kontrollgruppe bei Spontanatmung. 3-dimensionale Polarwinkeltransformation. (\*:  $p < 0,05$  vergl. mit Kontrollgruppe).



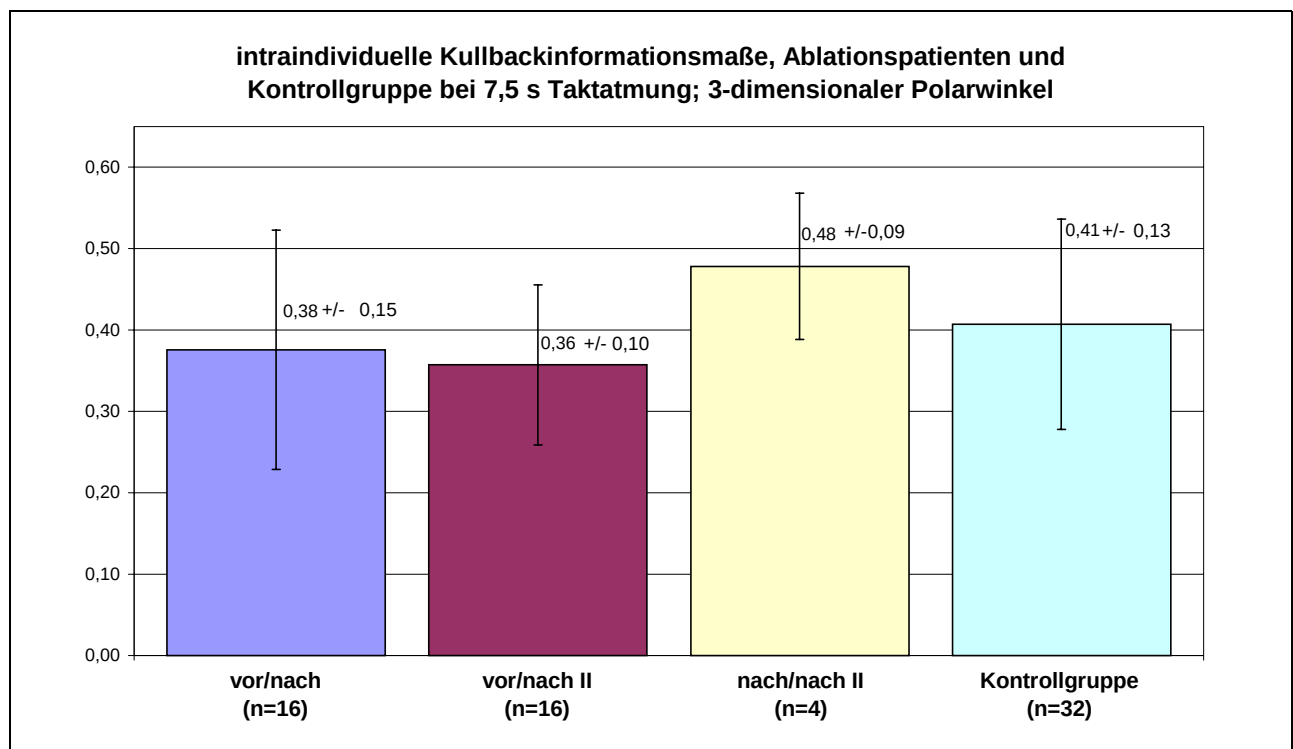
**Abbildung C.3:** Intraindividuelle Kullbackinformationsmaße der AVNRT-Patienten und der Kontrollgruppe bei 6,0 s Taktatmung. 2-dimensionale Polarwinkeltransformation (alle Mittelwertvergleiche:  $p > 0,05$ ).



**Abbildung C.4:** Intraindividuelle Kullbackinformationsmaße der AVNRT-Patienten und der Kontrollgruppe bei 6,0 s Taktatmung. 3-dimensionale Polarwinkeltransformation (alle Mittelwertvergleiche:  $p > 0,05$ ).



**Abbildung C.5:** Intraindividuelle Kullbackinformationsmaße der AVNRT-Patienten und der Kontrollgruppe bei 7,5 s Taktatmung. 2-dimensionale Polarwinkeltransformation (alle Mittelwertvergleiche:  $p > 0,05$ ).



**Abbildung C.6:** Intraindividuelle Kullbackinformationsmaße der AVNRT-Patienten und der Kontrollgruppe bei 7,5 s Taktatmung. 3-dimensionale Polarwinkeltransformation (alle Mittelwertvergleiche:  $p > 0,05$ ).



## Anhang D: Fourieranalyse

Die Spektralanalyse ist weitgehend eine Modifikation der Fourieranalyse, um sie auf stochastische statt auf deterministische Zeitfunktionen anwendbar zu machen. Kann man eine Zeitreihe exakt vorhersagen, nennt man sie deterministisch. Die meisten Zeitreihen sind jedoch stochastischer Natur, die Werte können nur teilweise aus den vorhergegangenen Merkmalsausprägungen vorhergesagt werden. Für stochastische Reihen ist eine exakte Vorhersage unmöglich. Zukünftige Merkmalsausprägungen haben eine Wahrscheinlichkeitsverteilung, die durch die Kenntnis der vorhergegangenen Werte bedingt ist [A.01; A.02; A.03].

Die Fourieranalyse beschäftigt sich nun mit der Approximation einer Funktion durch eine Summe von Sinus- und Kosinustermen, genannt Fourierreihendarstellung. Eine Funktion  $f(t)$  sei auf  $(-\pi; \pi)$  definiert und genüge den Dirichletbedingungen (d. h., sie sei in diesem Bereich absolut integrierbar, habe eine endliche Zahl von Unstetigkeiten und eine endliche Zahl von Maxima und Minima). Dann lässt sich  $f(t)$  durch die folgende Fourierreihe approximieren

$$\frac{a_0}{2} + \sum_{r=1}^k (a_r \cos rt + b_r \sin rt) \quad (\text{A.01})$$

mit

$$a_0 = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(t) dt \quad (\text{A.02})$$

Es lässt sich zeigen, dass für  $k \rightarrow \infty$  die Fourierreihe gegen  $f(t)$  konvergiert, außer an den Unstetigkeitsstellen, dort konvergiert sie gegen  $\frac{1}{2}[f(t+0)+f(t-0)]$ .

Um die Fourieranalyse auch auf diskrete Zeitreihen anwenden zu können, muss die Fourierreihendarstellung von  $f(t)$  betrachtet werden, wenn  $f(t)$  nur für die ganzen Zahlen  $1; 2; \dots; N$  definiert ist. Die gewünschte Fourierreihe entsteht bei der Betrachtung eines einfachen sinusförmigen Modells.

Angenommen, eine gegebene Zeitreihe mit Beobachtung in Intervallen  $\Delta t=1$  enthalte eine deterministische sinusförmige Komponente der Frequenz  $\omega$  zusammen mit einem Zufallsfehler. Betrachtet wird das Modell

$$X_t = \mu + \alpha \cos \omega t + \beta \sin \omega t + Z_t \quad (\text{A.03})$$

wobei  $Z'$  einen reinen Zufallsprozess darstellt; die Parameter  $\mu, \alpha$  und  $\beta$  sind aus den Daten zu schätzen.

Die Beobachtungen seien  $(x_1; x_2; \dots; x_N)$ . Der Einfachheit halber sei eine Beschränkung auf gerade  $N$  eingeführt. Es ist nicht schwierig, die Ergebnisse auf ungerade  $N$  zu übertragen. Manche Ergebnisse erfordern eine getrennte Untersuchung. So enthält z.B. die Fourierreihendarstellung mit ungeradem  $N$  keine Komponente bei der NYQUIST-Frequenz. In diesem Falle empfiehlt sich, die erste Beobachtung wegzulassen, damit  $N$  gerade wird. Bei großem  $N$  verliert man dabei wenig Information, wenn man diese Vereinfachung durchführt.

In Matrizenschreibweise wird (A.01) zu

$$\underline{E}(\underline{X}) = \underline{A}\underline{v} \quad (\text{A.04})$$

mit

$$\begin{aligned} \underline{X}^T &= (X_1; X_2; \dots; X_N), \\ \underline{v}^T &= (\mu; \alpha; \beta) \end{aligned} \quad (\text{A.05})$$

und

$$\underline{A} = \begin{pmatrix} 1 & \cos \omega & \sin \omega \\ 1 & \cos 2\omega & \sin 2\omega \\ \dots & \dots & \dots \\ 1 & \cos N\omega & \sin N\omega \end{pmatrix} \quad (\text{A.06})$$

Die Schätzung von  $\underline{v}$ , welche  $\sum_{t=1}^N (x_t - \mu - \alpha \cos \omega t - \beta \sin \omega t)^2$  zum Minimum macht,

$$\underline{v} = (\underline{A}^T \underline{A})^{-1} \underline{A}^T \underline{x} \quad (\text{A.07})$$

$$\text{mit } \underline{x}^T = (x_1; x_2; \dots; x_N)$$

Die höchste Frequenz, die angepasst werden kann, ist die NYQUIST-Frequenz, die niedrigste Frequenz, die angepasst werden kann, entspricht; einem Zyklus von der Länge der Zeitreihe. Setzt man die Zykluslänge  $2\pi/\omega$  gleich  $N$ , dann ist diese niedrigste Frequenz gleich  $2\pi/N$ . Die Schätzungen nach der Methode der kleinsten Quadrate sind besonders einfach, wenn  $\omega$  auf einen der folgenden Werte beschränkt ist:

$$\omega_p = 2\pi p / N \quad (p=1; 2; \dots; N/2)$$

Dann ist  $(\underline{A}^T \underline{A})$  eine Diagonalmatrix in Hinsicht auf die folgenden wohlbekannten



trigonometrischen Sätze (mit Summation über  $t = 1, \dots, N$ ):

$$\begin{aligned} \sum \cos \omega_p t &= \sum \cos \omega_p t = 0, \\ \sum \cos \omega_p t &= \sum \cos \omega_p t = \begin{matrix} 0 & \text{für} & p \neq q, \\ N & \text{für} & p = q = N/2 \\ N/2 & \text{für} & p = q \neq N/2 \end{matrix} \\ \sum \sin \omega_p t &= \sum \sin \omega_p t = \begin{matrix} 0 & \text{für} & p \neq q, \\ N & \text{für} & p = q = N/2 \\ N/2 & \text{für} & p = q \neq N/2 \end{matrix} \\ \sum \cos \omega_p t &= \sum \sin \omega_p t = 0 \quad \text{für} \quad \text{alle} \quad p, q \end{aligned} \tag{A.08}$$

Wenn  $(\underline{A}^T \underline{A})$  diagonal ist, findet man leicht  $\hat{\underline{v}}$ , und für  $\omega_p (p \neq N/2)$  gilt

$$\begin{aligned} \hat{\underline{\mu}} &= \sum x_t / N = \bar{x}, \\ \hat{\underline{\alpha}} &= 2 \sum x_t \cos(\omega_p t) / N, \\ \hat{\underline{\beta}} &= 2 \sum x_t \sin(\omega_p t) / N, \end{aligned} \tag{A.09}$$

Wenn  $p = N/2$ , wird  $\beta \sin \omega t = 0$  für alle  $t$  und damit

$$\begin{aligned} \hat{\underline{\mu}} &= \bar{x}, \\ \hat{\underline{\alpha}} &= \sum x_t (-1)^t / N \end{aligned} \tag{A.10}$$

Das Modell wurde im Wesentlichen im vorigen Jahrhundert benutzt, um verborgene Periodizitäten zu suchen. Es ist des Weiteren von Nutzen, wenn Gründe für die Annahme vorliegen, dass eine Zeitreihe eine deterministische periodische Komponente mit einer bekannten Frequenz enthält und man diese Komponente zu isolieren wünscht. gibt ein Beispiel, in welchem dieses Verfahren zur Untersuchung der Saisonschwankung der Arbeitsunfähigkeit genutzt wird. Wie bei der Varianzanalyse wird die Gesamtsumme der Abweichungsquadrate

$$\sum_{t=1}^N (x_t - \bar{x})^2 \quad (\text{A.11})$$

aufgespalten in die Quadratsumme der Residuen und die Quadratsumme, die durch die periodische Komponente bei der Frequenz  $\omega$  entsteht. Diese Komponente ist

$$\sum_{t=1}^N (\hat{\alpha} \cos \omega_p t + \hat{\beta} \sin \omega_p t)^2 \quad (\text{A.12})$$

Nach einigen Umformungen mit Hilfe von (A.09) bis (A.12) ergibt sich

$$\left( \hat{\alpha}^2 + \hat{\beta}^2 \right) N / 2 \quad \text{für } p \neq N/2 \quad (\text{A.13})$$

$$\alpha^2 N \quad \text{für } p = N/2 \quad (\text{A.14})$$

## 9. Danksagung

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums der RWTH Aachen in Zusammenarbeit mit dem zentralen Elektroniklabor des Forschungszentrums Jülich GmbH durchgeführt

Ich danke Herrn Univ. Prof. Dr. med. P. Hanrath für die Möglichkeit, diese Arbeit an seinem Institut durchführen zu können. Meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. C. Stellbrink danke ich für die Zuteilung des Themas. Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. M. Zarse für die Betreuung der Arbeit.

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Med. Klinik I, die mich bei der Durchführung der Arbeit unterstützt haben.

Bei den Mitarbeitern des zentralen Elektroniklabors des Forschungszentrums Jülich GmbH bedanke ich mich für die gute Kooperation, ganz besonders danke ich Herrn Dr. rer. nat. M. Schiek für die mathematischen Analysen und die großzügige Hilfestellung.

Ich danke natürlich auch den Probanden und Patienten, ohne deren Mitarbeit und Geduld die umfangreiche Datenerhebung nicht möglich gewesen wäre.

Sehr herzlich danke ich meiner Familie, die leider oft zurückstehen musste, mich aber so oft und unkompliziert unterstützt und ermutigt hat, allen voran meiner Frau Bettina, die mit ihrem liebevollen Verständnis sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.



## Lebenslauf

### Angaben zur Person:

Name: Markus  
Vornamen: Kai Ulf  
Geburtsdatum: 21.04.1974  
Geburtsort: Aachen  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet

### Schulbildung:

1980 – 1984 Besuch der Katholischen Grundschule in Würselen-Broichweiden  
1984 – 1993 Besuch des Heilig-Geist-Gymnasiums in Würselen  
Abschluss: Abitur  
  
1993 – 1994 Zivildienst im Pflegedienst auf der orthopädischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Marienhöhe in Würselen

### Studium:

1994 RWTH-Aachen  
2000 –2001 Praktisches Jahr: im Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Université René Descartes, Paris (Frankreich) und am Knappschaftskrankenhaus Bardenberg  
2001: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung.  
  
seit 01.Juli 2001: Arzt im Praktikum an der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum der RWTH-Aachen  
seit 01. Januar 2003: Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum der RWTH-Aachen

